



CSA054497



PCT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-139244

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

TETRAHIDROBENZO-1,4-DIACEPINAS ARILO- Y HETEROARILO-SUSTITUIDAS, Y SU

USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

AMR TECHNOLOGY, INC. y BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

MANCHESTER CENTER, VT, USA y PRINCETON, NJ, USA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

PETITORIO

AS: 111.990



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139244- 00000-0000

Fecha: 2009-12-04 17:16:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE

Nombre: **AMR TECHNOLOGY, INC. y BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

Dirección: 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, US y Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, US

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70A #4 - 41
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Peter R. GUZZO, Bruce F. MOLINO, Wenge CUI, Shuang LIU, Richard E. OLSON.

Dirección: 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309, U S; 1 4 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159, US; 3 Cold Springs Drive, Clifton Park, NY 12065, US; 302 Polsinelli Drive, Schenectady, NY 12303, US; 221 Meeting-house Lane, Orange, CT 06477, US (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCTUS2008063039

Fecha 08.05.2008

Publicación Internacional No WO 2008/141081 A1

Fecha 20.11.2008

6 Título (54): **TETRAHIDROBENZO-1,4-DIACEPINAS ARILO- Y HETEROARILO-SUSTITUIDAS, Y SU USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA**7 Clasificación Internacional (51): **A61K 31/55 C07D 223/16**

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10.05.2007

(31) Número de Solicitud

60/917,189

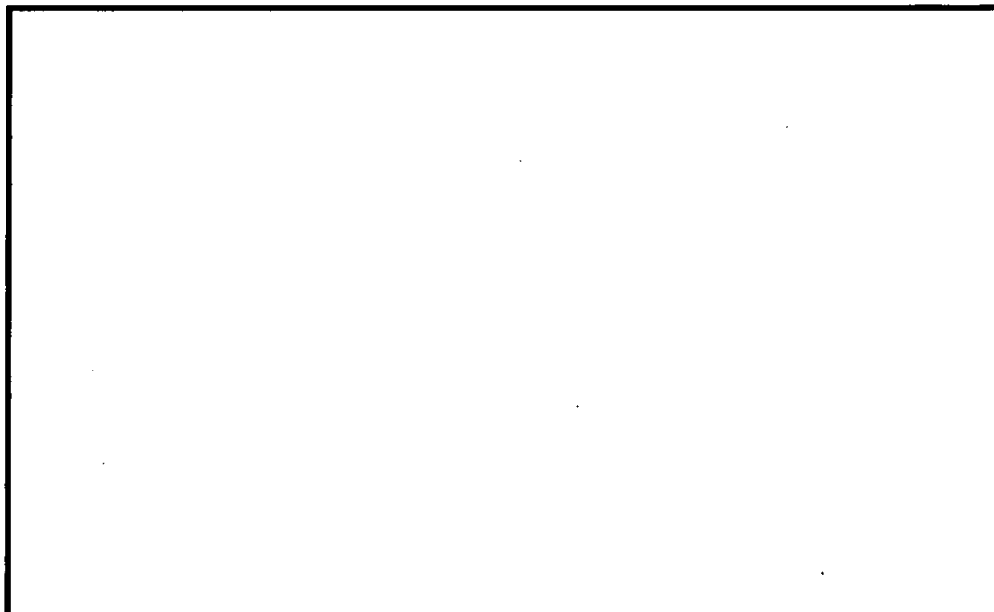
9 Comprobante de pago No. 09-71.183; 09-69.439; 09-59.540; 09-73.978

Fecha 2-12-2009

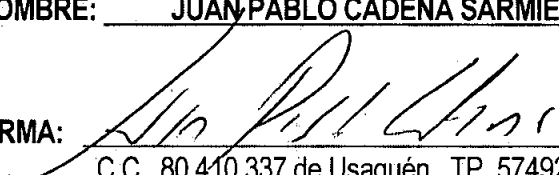
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de **presentación** de la solicitud. \$ 540.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$ 225,000 (01*\$25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

111 990
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 71,183

FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139244- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 17:16:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3255534	22/09/2009	44,940,880.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

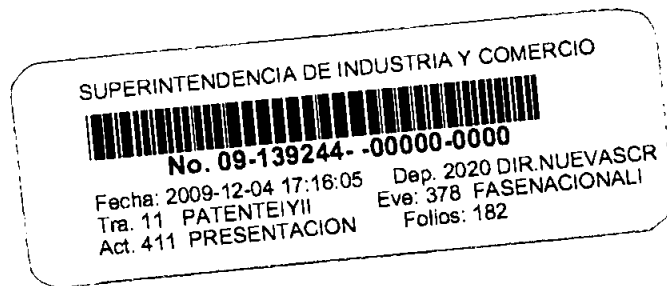
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,439
FECHA : SEPTIEMBRE 16 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA.''	RECIBO DE CAJA			69425	16/09/2009	11,401,160.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

111990

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139244- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 17:16:05

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 182

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 59,540

FECHA : AGOSTO 11 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	303324906	11/08/2009	21,756,320.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	125,000.00
		TOTAL :	\$ 125,000.00

SDN: CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 73,978
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139244-00000-0000

Fecha: 2009-12-04 17:16:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	774104	30/09/2009	57,821,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/141081 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01) C07D 223/16 (2006.01)

12303 (US). OLSON, Richard, E. [US/US]; 221 Meeting-house Lane, Orange, CT 06477 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/063039

(74) Agents: EVANS, Georgia et al.; Nixon Peabody LLP - Patent Group, 1100 Clinton Square, Rochester, NY 14604-1792 (US).

(22) International Filing Date: 8 May 2008 (08.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/917,189 10 May 2007 (10.05.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicants (for all designated States except US): AMR TECHNOLOGY, INC. [US/US]; 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587 (US). BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

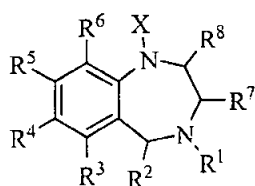
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUZZO, Peter, R. [US/US]; 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309 (US). MOLINO, Bruce, F. [US/US]; 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159 (US). CUI, Wenge [CN/US]; 3 Cold Springs Drive, Clifton Park, NY 12065 (US). LIU, Shuang [US/US]; 302 Polsinelli Drive, Schenectady, NY

Published:
— with international search report

(54) Title: ARYL- AND HETEROARYL-SUBSTITUTED TETRAHYDROBENZO-1,4-DIAZEPINES AND USE THEREOF TO BLOCK REUPTAKE OF NOREPINEPHRINE, DOPAMINE, AND SEROTONIN



I(A-D)

(57) Abstract: The aryl- and heteroaryl-substituted tetrahydrobenzo-1,4-diazepine derivative compounds of the present invention are represented by formulae I(A-D) having the following structure: where the substituents X and R¹-R⁸ are as defined herein.

WO 2008/141081 A1

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Noviembre de 2008 (20.11.2008)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/141081 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/55 (2006.01) **C07D 223/16** (2006.01)

Polsinelli Drive, Schenectady, NY 12303 (US). **OLSON, Richard, E.** [US/US]; 221 Meetinghouse Lane, Orange, CT 06477 (US).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2008/063039

(74) **Agentes: EVANS, Georgia et al.**; Nixon Peabody LLP -Patent Group, 1100 Clinton Square, Rochester, NY 14604-1792 (US).

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de Mayo de 2008 (08.05.2008)

(81) **Países designados** (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
60/917,189 10 de mayo de 2007 (10.05.2007) US

(71) **Solicitante** (para todos los países destinatarios con excepción de US): **AMR TECHNOLOGY, INC.** [US/US]; 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587 (US). **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(84) **Países designados** (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

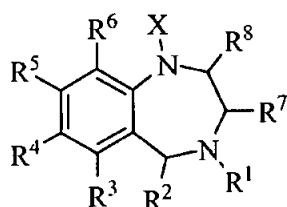
(72) Inventores, e

(75) **Inventores/Solicitantes** (para US únicamente):
GUZZO, Peter, R. [US/US]; 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309 (US). **MOLINO, Bruce, F.** [US/US]; 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159 (US). **CUI, Wenge** [CN/US]; 3 Cold Springs Drive, Clifton Park, NY 12065 (US). **LIU, Shuang** [US/US]; 302

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

(54) **Título:** TETRAHIDROBENZO-1,4-DIACEPINAS ARILO- Y HETEROARILO-SUSTITUIDAS, Y SU USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA



I(A-D)

(57) **Extracto:** Los compuestos derivados de tetrahydrobenzo-1,4-diacepinas arilo y heteroarilo sustituidas de la presente invención se representan por las fórmulas I(A-D) que tienen la siguiente estructura: donde los radicales X y R¹ - R⁸ son como se definen en esta especificación.

WO 2008/141081 A1

**TETRAHIDROBENZO-1,4-DIACEPINAS ARILO- Y
HETEROARILO-SUSTITUIDAS, Y SU USO PARA BLOQUEAR LA
RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y
SEROTONINA**

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Serie No. 60/917,189, presentada el 10 de mayo de 2007, la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, métodos para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psicológicos, y al uso de los compuestos en terapia de combinación. En particular, la presente invención concierne a compuestos, composiciones y métodos tales, donde los compuestos son novedosos derivados de tetrahidrobenzo-1,4-diacepinas arilo- y heteroarilo-sustituidas.

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

[0003] Es bien sabido que los neurotransmisores, dopamina (DA), norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT) regulan un número de procesos biológicos y que niveles disminuidos de DA, NE y 5-HT se asocian con un número de trastornos neurológicos y sus manifestaciones físicas. Se han hecho esfuerzos significativos en diseñar métodos para ajustar los niveles de estos neurotransmisores con el fin de producir un efecto farmacológico. Es probable que prevenir la recaptación de estos neurotransmisores en cualquier combinación de uno, dos, o todos los tres de ellos sea efectivo en tratar estos desórdenes. El direccionamiento de las proteínas de transporte de dopamina (DAT), transporte de norepinefrina (NET) y transporte de serotonina (SERT) ha demostrado ser un modo efectivo de incrementar los niveles de las respectivas monoaminas.

[0004] El metilfenidato, usado en la actualidad para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, es conocido por ser selectivo para la inhibición del DAT. Igualmente, la Patente de los Estados Unidos No. 5,444,070 divulga inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina como tratamientos para la enfermedad de Parkinson, farmacodependencia o drogadicción incluyendo cocaína y anfetaminas.

[0005] También se han divulgados inhibidores selectivos de recaptación de norepinefrina (NARI - *norepinephrine reuptake inhibitors*). La Patente de los Estados Unidos No. 6,352,986 describe métodos de tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD - *attention deficit-hyperactivity disorder*), trastornos adictivos y trastornos por el uso de sustancias psicoactivas con reboxetina. Igualmente, la atomoxetina (STRATTERA®) se comercializa actualmente como un inhibidor selectivo de la recaptación del NET para el ADHD.

[0006] El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI - *selective serotonin reuptake inhibitors*) ha demostrado ser efectivo en tratar trastornos depresivos. La sertralina, el citalopram y la paroxetina son ejemplos bien conocidos de SSRIs utilizados para tratar desórdenes, tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico. Hay varias dificultades conocidas con la clase SSRI de productos terapéuticos, incluyendo la lenta iniciación de la acción, efectos secundarios indeseados y la existencia de un subconjunto significativo de la población que no responde a la terapia con SSRI.

[0007] Los inhibidores selectivos de la recaptación de DAT, NET y SERT pueden co-administrarse igualmente entre sí o con otros fármacos. La Patente de los Estados Unidos No. 5,532,244 divulga el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con un antagonista de serotonina 1A para el tratamiento del trastorno obsesivo-

compulsivo, depresión y obesidad. El uso de un inhibidor de serotonina o norepinefrina en combinación con un antagonista de receptor neurocinina-1 se ha divulgado en la Patente de los Estados Unidos No. 6,121,261 para el tratamiento del ADHD. La Patente de los Estados Unidos No. 4,843,071 divulga el uso de un inhibidor de la recaptación de norepinefrina en combinación con un precursor de norepinefrina en el tratamiento de obesidad, drogadicción, o narcolepsia. La Patente de los Estados Unidos No. 6,596,741 divulga el uso de un inhibidor de NE, DA, o 5-HT con un antagonista de receptor neurocinina-1 o un antagonista serotonina-1D para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades.

[0008] Igualmente ventajoso es el uso de compuestos que inhiben uno o más de los neurotransmisores al mismo tiempo. Las cualidades antidepresivas del inhibidor dual de recaptación del NET y el SERT duloxetine se divulga en la Patente Europea No. EP 273658. La venlafaxina se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,535,186 como un inhibidor de recaptación tanto de NE como de 5-HT para el tratamiento de trastornos depresivos. La Patente de los Estados Unidos No. 6,635,675 divulga el uso del inhibidor dual de recaptación de NE y 5-HT milnacipran para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y el síndrome de fibromialgia. Adicionalmente, inhibidores duales de recaptación de NE y 5-HT se divulgan también en la Patente de los Estados Unidos No. 6,136,083 para el tratamiento de la depresión. Se reconoce así mismo que compuestos que inhiben la recaptación de NE, DA y 5-HT en diferentes proporciones, no mencionados específicamente en esta especificación, serían igualmente ventajosos.

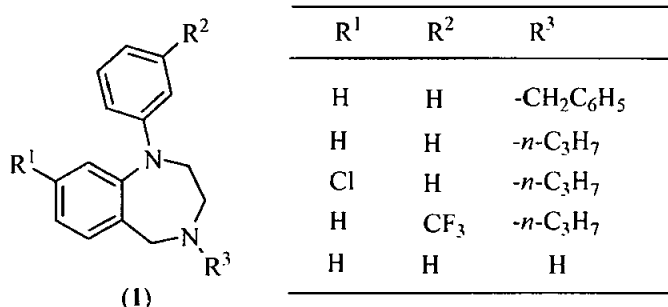
[0009] Tratar enfermedades inhibiendo la recaptación de todas las tres monoaminas a través de la terapia de combinación o "inhibidores triples" pueden tener un efecto clínico benéfico también. La razón fundamental de la inclusión de un componente potenciador de la dopamina en terapia antidepresiva incluye déficits observados en la función dopaminérgica, el

éxito de la terapia de combinación con agonistas de dopamina y antidepresivos tradicionales, y una mayor sensibilidad en receptores de dopamina debido a la administración crónica de antidepresivos (Skolnick et al., *Life Sciences*, 73:3175-3179 (2003)). La terapia de combinación con un SSRI y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina demostró ser más eficaz en pacientes con depresión resistente a tratamiento (Lam et al., *J. Clin. Psychiatry*, 65(3):337-340 (2004)). Otro estudio usando una combinación de un inhibidor de serotonina y norepinefrina con un inhibidor de recaptación de norepinefrin y dopamina informó una disminución significativa en síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento que había fallado en responder previamente a cualquiera de los dos agentes solos (Papkostas, G. I., *Depression and Anxiety*, 23:178-181 (2006)). Adicionalmente, se descubrió que la combinación de bupropion-SR con cualquiera de los dos SSRIs o inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina inducía menos disfunción sexual que la monoterapia (Kennedy et al., *J. Clin. Psychiatry*, 63(3): 181-186 (2002)). Como tal, se espera que la actividad inhibitoria contra la recaptación de DA, además de la recaptación de NE y 5-HT, proporcione una iniciación más rápida del efecto antidepresivo que otros inhibidores mixtos que son selectivos para NET y SERT sobre el DAT. Las Publicaciones Internacionales PCT No. WO 03/101453 y WO 97/30997 divulgan una clase de compuestos que son activos contra todos los tres transportadores de monoamina. Así mismo, la Publicación Internacional PCT No. WO 03/049736 divulga una serie de piperidinas 4-sustituidas, cada una de las cuales despliega actividad similar contra los transportadores de DA, NE y 5-HT. Biciclo[2.2.1]heptanos (Axford et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13:3277-3280 (2003)) y azabiciclo[3.1.0]hexanos (Skolnick et al., *Eur. J. Pharm.*, 461:99-104 (2003)) se describen igualmente como inhibidores triples de los tres transportadores de monoamina.

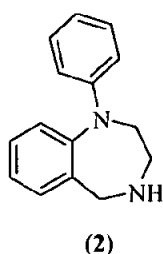
[0010] Lehman et al., *Archiv der Pharmazie*, 317(7):595-606 (1984) describe compuestos de fórmula (1) como productos de ciclación y

13

reducción de 2-[cloroacetil(fenil)amino]benzoatos. No se informó actividad biológica de estos compuestos en la referencia mencionada anteriormente.



[0011] Misiti et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8:231-236 (1971) describe el compuesto de fórmula (2) como un producto de la reacción de Schmidt en 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-onas, seguida por reducción. El compuesto se preparó con el fin de aclarar detalles estructurales. No se informó actividad biológica de este compuesto en la referencia ya mencionada.

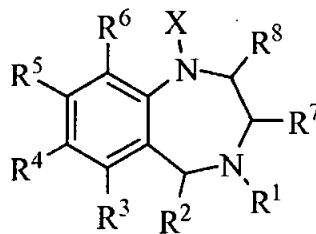


[0012] Existe todavía una gran necesidad de compuestos que bloqueen la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina, y traten varios trastornos neurológicos y psicológicos.

[0013] La presente invención se dirige a lograr este objetivo.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0014] La presente invención se refiere a compuestos representados por las fórmulas I(A-D) que tienen la siguiente estructura:

**I(A-D)**

donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo conformado por fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos aromáticos o no aromáticos, de 5 ó 6 miembros, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹; o X es un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo conformado por indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzoioxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4*H*-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo,

benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3H)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; o R² es gem-dimetilo;

R³, R⁵, y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, S(O)_nR¹⁴, -CN, -C(O)R¹⁵, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; o R³, R⁵, y R⁶ son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R⁴ es H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹⁴, -CN, -C(O)R¹⁵, C₁-C₆

alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; o

R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por

17

oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

siempre que para compuestos de fórmula IA, X es fenilo sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

siempre que para compuestos de fórmula IB, X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido; siempre que para compuestos de fórmula IC, X es arilo monocíclico o bicíclico sustituido o heteroarilo monocíclico o bicíclico y R^4 es H, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-CN$, halógeno o C_1 - C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1 - C_6 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y siempre que para compuestos de fórmula ID, X es heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; o

R^2 , R^7 , y R^8 son gem-dimetilo, con la condición que sólo uno de R^7 y R^8 es gem-dimetilo;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-\text{CN}$, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 ;

R^{11} se selecciona del grupo conformado por H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo, y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, en donde cada uno de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; o

R^{11} es selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, otros heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 ;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por fenilo, bencilo, y otros heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno de los fenilo, bencilo, y heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ; R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos

seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1 - C_3 alquilo, $-S(O)_nR^{14}$, y $-C(O)R^{15}$, con la condición que sólo uno de R^{12} y R^{13} es un anillo bicíclico puenteado;

R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado seleccionado del grupo conformado por piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, [1,2]oxazinano, isoxazolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina, y otros heterociclos monocíclicos o bicíclicos fusionados, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por halógeno, ciano, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1 - C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo seleccionado del grupo conformado por piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepán, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, donde el heterociclo se sustituye opcionalmente en un carbono del anillo de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por halógeno, ciano, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1 - C_4 alquilo, o, en el átomo de nitrógeno adicional, de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por $S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1 - C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ;

20

R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo seleccionado del grupo conformado por piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepán, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, donde el heterociclo se sustituye opcionalmente en el átomo de nitrógeno adicional con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por fenilo, bencilo, y heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde cada uno de los fenilo, bencilo, y heterociclo de 5 ó 6 miembros se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ; o

Cuando R^4 es $-NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$, uno cualquiera de R^{12} o R^{13} es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1 - C_3 alquilo, $-C(O)R^{15}$, y $-S(O)_nR^{14}$, o uno cualquiera de R^{12} o R^{13} es un C_1 - C_3 alquilo sustituido con un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1 - C_3 alquilo, $-C(O)R^{15}$, y $-S(O)_nR^{14}$;

R^{14} se selecciona del grupo conformado por H, $-NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en

24

R^{10} ; o

R^{14} se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 ;

R^{15} se selecciona del grupo conformado por H, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; o

R^{15} se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 ;

n es 0, 1 ó 2;

con las siguientes condiciones, que (1) cuando R^1 es H o bencilo, X no puede ser fenilo; y (2) cuando R^1 es n-propilo, X no puede ser fenilo o 3-(trifluorometil)fenilo;

o un óxido de, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] Resultados de recientes investigaciones clínicas con fármacos, tales como duloxetina, venlafaxina, atomoxetina, y otros que actúan

22

mecánicamente a través de la inhibición de la recaptación del transportador aportan evidencia de que la potencia y la selectividad son factores importantes que llevan a fármacos con una eficacia mejorada, un índice terapéutico mejorado y utilidad para el tratamiento de nuevas indicaciones clínicas. La duloxetina, un inhibidor de recaptación de transportador de acción dual, es un inhibidor selectivo de la recaptación de la proteína transportadora de serotonina y la proteína transportadora de norepinefrina (Sorbera et al., *Drugs of the Future*, 25(9):907-916 (2000), la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad) y se ha comercializado para el tratamiento de la depresión y el dolor neuropático periférico diabético. En estudios clínicos, investigadores atribuyen el efecto de la medicación sobre una amplia gama de síntomas de depresión, que incluyen los síntomas emocionales y físicos dolorosos, así como ansiedad, a su inhibición de recaptación dual de ambos, la serotonina y la norepinefrina. Se ha informado que la venlafaxina, de la que se ha comunicado igualmente que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (clase SNRI), exhibe una iniciación más rápida de acción. La iniciación tardía ha sido una desventaja con los antidepresivos de primera generación, es decir, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina de acción única (clase SSRI). Por ejemplo, PROZAC®, el medicamento prototipo en esta clase, puede tomar cuatro semanas o más para que tenga efecto la actividad antidepresiva completa.

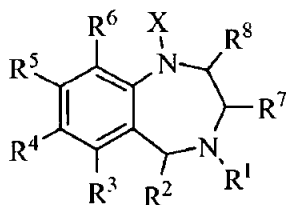
[0016] La atomoxetina (STRATTERA®), un inhibidor selectivo de la captación del transportador de norepinefrina, se ha comercializado para el tratamiento del ADHD. A diferencia del RITALIN®, uno de los fármacos más frecuentemente usados para el tratamiento del ADHD, la atomoxetina posee poca o ninguna actividad en el transportador de dopamina. Como resultado, la atomoxetina tiene la ventaja de que no está clasificada como una sustancia controlada porque posee un potencial mínimo de drogadicción.

23

[0017] En una manera similar a los agentes clínicos más nuevos como la atomoxetina, la duloxetina y la venlafaxina, los compuestos de la presente invención pueden exhibir una eficacia mejorada hacia síntomas más amplios de depresión. Los compuestos de la presente invención pueden exhibir igualmente una iniciación más rápida de la acción en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (CNS - *central nervous system*), tales como la depresión. Además de ofrecer una eficacia mejorada, los compuestos de la presente invención pueden exhibir así mismo menores efectos secundarios indeseados. Finalmente, como los compuestos de la presente invención poseen un diverso perfil de inhibición de la recaptación de transportador, se espera que sean útiles para una variedad más amplia de desórdenes del CNS.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0018] La presente invención se refiere a compuestos representados por las fórmulas I(A-D) que tienen la siguiente estructura:



I(A-D)

donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo conformado por fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos aromáticos o no aromáticos, de 5 ó 6 miembros,

24

que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹; o X es un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo conformado por indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzoioxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4*H*-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente

25

de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; o

R^2 es gem-dimetilo;

R^3 , R^5 , y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; o R^3 , R^5 , y R^6 son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; o

R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-il, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo,

cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

siempre que para compuestos de fórmula IA, X es fenilo sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

siempre que para compuestos de fórmula IB, X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido; siempre que para compuestos de fórmula IC, X es arilo monocíclico o bicíclico sustituido o heteroarilo monocíclico o bicíclico y R⁴ es H, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -CN, halógeno o C₁-C₆ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; y siempre que para compuestos de fórmula ID, X es heteroarilo monocíclico sustituido y

27

R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; o

R^2 , R^7 , y R^8 son gem-dimetilo, con la condición que sólo uno de R^7 y R^8 es gem-dimetilo;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-\text{CN}$, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 ;

R^{11} se selecciona del grupo conformado por H, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; o

R^{11} se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, otros heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6

miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹;

R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, -C(O)R¹⁵, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R¹⁰; R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por fenilo, bencilo, y otros heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno de los fenilo, bencilo, y heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹; R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C₁-C₃ alquilo, -S(O)_nR¹⁴, y -C(O)R¹⁵, con la condición que sólo uno de R¹² y R¹³ es un anillo bicíclico puenteado;

R¹² y R¹³ se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado seleccionado del grupo conformado por piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, [1,2]oxazinano, isoxazolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina, y otros heterociclos monocíclicos o bicíclicos fusionados, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con un radical seleccionado

29

independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por halógeno, ciano, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo seleccionado del grupo conformado por piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepán, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, donde el heterociclo se sustituye opcionalmente en un carbono del anillo de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por halógeno, ciano, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1-C_4 alquilo, o, en el átomo de nitrógeno adicional, de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por $S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ;

R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo seleccionado del grupo conformado por piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepán, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, donde el heterociclo se sustituye opcionalmente en el átomo de nitrógeno adicional con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por fenilo, bencilo, y heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde cada uno de los fenilo, bencilo, y heterociclo de 5 ó 6 miembros se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ; o

cuando R^4 es $-NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$, uno cualquiera de R^{12} o R^{13} es un

anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{15}$, y $-S(O)_nR^{14}$, o uno cualquiera de R^{12} o R^{13} es un C_1-C_3 alquilo sustituido con un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{15}$, y $-S(O)_nR^{14}$;

R^{14} se selecciona del grupo conformado por H, $-NR^{12}R^{13}$, C_1-C_4 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; o

R^{14} se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 ;

R^{15} se selecciona del grupo conformado por H, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, C_1-C_4 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; o

31

R¹⁵ se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹;

n es 0, 1 ó 2;

con las siguientes condiciones, que (1) cuando R¹ es H o bencilo, X no puede ser fenilo; y (2) cuando R¹ es n-propilo, X no puede ser fenilo o 3-(trifluorometil)fenilo;

o un óxido de, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0019] Tal como se emplea más arriba, y a todo lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

[0020] El término "carbociclo monocíclico" significa un sistema de anillo monocíclico de 5 a alrededor de 8 átomos de carbono de anillo, preferiblemente 5 ó 6. El anillo es no aromático, pero puede contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Carbociclos monocíclicos representativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

[0021] El término "heterociclo monocíclico" significa un sistema de anillo monocíclico conformado por alrededor de 5 a 8 átomos de anillo, preferiblemente 5 ó 6, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El prefijo aza, oxa, o tio antes de heterociclo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente en el correspondiente N-óxido. El anillo es no aromático, pero puede fusionarse a un anillo

32

aromático. Heterociclos monocíclicos representativos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, y similares.

[0022] El término "carbociclo monocíclico aromático" significa un sistema de anillo monocíclico de 5 a alrededor de 8 átomos de carbono de anillo, preferiblemente 6. El anillo es aromático.

Carbociclos monocíclicos representativos incluyen fenilo, y similares.

[0023] El término "heterociclo monocíclico aromático" significa un sistema de anillo monocíclico conformado por alrededor de 5 a 8 átomos de anillo, preferiblemente 5 ó 6, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El prefijo aza, oxa, o tio antes de heterociclo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente en el correspondiente N-óxido. El anillo es no aromático, pero puede fusionarse a un anillo aromático. Heterociclos monocíclicos aromáticos incluyen pirrol, piridina, oxazol, tiazol, y similares. Para análogos de lactama de "heterociclos monocíclicos aromáticos" tales como piridin-2(1*H*)-ona, piridazin-3(2*H*)-ona, y similares, cuando estos análogos de lactama se conectan estructuralmente a través del átomo de nitrógeno adyacente a la lactama carbonilo, estos análogos de lactama de heterociclos monocíclicos aromáticos se consideran como "heterociclos monocíclicos aromáticos" de acuerdo con la presente invención.

[0024] El término "carbociclo bicíclico fusionado" significa un sistema de anillo bicíclico conformado por alrededor de 8 a 11 átomos de carbono de anillo, preferiblemente 9 ó 10. Uno o ambos anillos es/son aromático(s). Carbociclos bicíclicos fusionados representativos incluyen indenilo, indanilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo,

33

benzocicloheptenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahydrobenzocicloheptenilo, y similares.

[0025] El término "heterociclo bicíclico fusionado" significa un sistema de anillo bicíclico conformado por alrededor de 8 a 13 átomos de anillo, preferiblemente 9 ó 10, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El prefijo aza, oxa, o tio antes de heterociclo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente en el correspondiente N-óxido. Uno o ambos anillos es/son aromático(s). Heterociclos bicíclicos fusionados representativos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, cromenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, 9*aH*-quinolizínilo, quinazolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, y similares. Para análogos de lactama de "heterociclos bicíclicos fusionados" tales como [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona, y similares, cuando estos análogos de lactama se conectan estructuralmente a través del átomo de nitrógeno adyacente al lactama carbonilo, estos análogos de lactama de heterociclos monocíclicos aromáticos se consideran como "heterociclos bicíclicos fusionados" de acuerdo con la presente invención.

[0026] El término "anillo bicíclico puenteado" significa un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo

34

conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre. Anillos bicíclicos puenteados representativos incluyen quinuclidina, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, y similares.

[0027] El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto o ramificado y que tiene alrededor de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se enlazan a una cadena alquilo lineal. Grupos alquilo representativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, y 3-pentilo.

[0028] El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado y que tiene 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquenilo preferidos tienen 2 a alrededor de 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se enlazan a una cadena alquenilo lineal. Grupos alquenilo representativos incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, e *i*-butenilo.

[0029] El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado y que tiene 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen 2 a alrededor de 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se enlazan a una cadena alquinilo lineal. Grupos alquinilo representativos incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, y *n*-pentinilo.

[0030] El término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático de alrededor de 3 a alrededor de 7 átomos de carbono, preferiblemente de alrededor de 5 a alrededor de 7 átomos de

35

carbono. Cicloalquilo monocíclico representativo incluye ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

[0031] El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilalquilo en el cual el cicloalquilo y el alquilo son como se definen en esta especificación. Grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

[0032] El término "arilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a alrededor de 10 átomos de carbono. Grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo.

[0033] El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático de 6 a alrededor de 14 átomos de anillo, preferiblemente de 6 a alrededor de 10 átomos de anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Grupos heteroarilo representativos incluyen piridinilo, piridazinilo y quinolinilo.

[0034] El término "alcoxi" significa un grupo alquil-O donde el grupo alquilo es como se describe en esta especificación. Grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi y heptoxi.

[0035] El término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo.

[0036] El término "haloalquilo" significa alquilo tanto de cadena ramificada como de cadena recta, sustituido con 1 o más halógeno, donde el grupo alquilo es como se describe en esta especificación.

[0037] El término "haloalcoxi" significa un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido por un átomo de halógeno, como mínimo, donde el grupo alcoxi es como se describe en esta especificación.

[0038] El término "sustituido" o "sustitución" de un átomo significa que uno o más hidrógeno en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se exceda. Átomos "no sustituidos" llevan todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un radical es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos e el átomo. Combinaciones de radicales y/o variables son permitidas sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se da a entender un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0039] El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, tienen como fin incluir compuestos de las fórmulas generales I(A-D), como se describe más arriba en el texto, expresión que incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo hidratos, donde el contexto así lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios, independientemente si ellos se reivindican o no, tiene como fin incluir sus sales, y solvatos, donde el contexto así lo permita. Por razones de claridad, instancias particulares, cuando el contexto así lo permite, se indican a veces en el texto, pero estas instancias son puramente ilustrativas y no se pretende excluir otras instancias cuando el contexto así lo permite.

[0040] El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición de ácido orgánico o inorgánico, relativamente no tóxicas, y sales de adición de base, de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales

37

de los compuestos. En particular, sales de adición de ácido pueden prepararse haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico apropiado y aislar la sal así formada. Sales de adición de ácido representativas incluyen las sales hidrobromuro, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinaleslaurilsulfonatos, y similares. (Véase, por ejemplo Berge et al., *J Pharm Sci*, 66:1-sup.19 (1977) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed, p. 1418, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.) Pueden prepararse igualmente sales de adición de base haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica apropiada y aislando la sal así formada. Las sales de adición de base incluyen sales de amina y metal farmacéuticamente aceptables. Sales de metal apropiadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Sales de adición de base inorgánicas apropiadas se preparan de bases de metal que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc. Sales de adición de base amina apropiadas se preparan de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y, preferiblemente, incluyen las siguientes aminas, las cuales se usan frecuentemente en la química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico: amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-

38

aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y dicitclohexilamina, y similares.

[0041] El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en esta especificación, significa aquellos profármacos de los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención los cuales, dentro del ámbito de un juicio médico acertado, son apropiados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, proporcionadas con una relación razonable costo/beneficio, y efectivos para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para proporcionar el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, *in vivo* forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Éstos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanilo (tales como acetilo, propionilo, butirilo, y similares), aroilo sustituido y no sustituido (tales como benzoilo y benzoilo sustituido), alcóxicarbonilo (tales como etóxicarbonilo), trialquilsililo (tales como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), y similares. Debido a la facilidad, con la cual los grupos metabólicamente escindibles de los grupos escindibles de los compuestos útiles de acuerdo con esta presente invención, se escinden *in vivo*, los compuestos que llevan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos que llevan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada, como resultado de una solubilidad incrementada y/o velocidad de captación conferida al compuesto original

39

en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible. Un minuciosa discusión de los profármacos se ofrece en los siguientes: Bundgaard, ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder et al., *Methods in Enzymology*, ed., Academic Press, 42:309-396 (1985); "Design and Applications of Prodrugs," Krogsgaard-Larsen, ed., *A Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5:113-191 (1991); Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); Nakeya et al., *Chem Pharm Bull*, 32:692 (1984); Higuchi, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Roche, ed., *A.C.S. Symposium Series*, Vol. 14, y "Bioreversible Carriers in Drug Design" American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), los cuales se incorporan en esta especificación por referencia en su totalidad.

Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la invención.

[0042] El término "cantidades terapéuticamente efectivas" tiene como fin describir una cantidad de compuesto de la presente invención, efectiva para aumentar los niveles de serotonina, norepinefrina o dopamina en la sinapsis y producir, en esa forma, el efecto terapéutico deseado. Tales cantidades varían generalmente de acuerdo con un número de factores que están bien dentro de la competencia de profesionales de habilidad ordinaria, dada la descripción provista en esta especificación para determinarlos y dar razón de ellos. Éstos incluyen, sin limitación: el sujeto particular, así como su edad, peso, estatura, estado físico general e historia médica, el compuesto particular utilizado, así como el excipiente en el cual se formula y la vía de administración seleccionada para él; y, la índole y gravedad de la enfermedad que se está tratando.

[0043] El término "composición farmacéutica" significa una

40

composición que comprende compuestos de las fórmulas I(A-D) y, por lo menos, un componente seleccionado del grupo conformado por sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables, diluyentes, coadyuvantes, excipientes, o vehículos, tales como agentes preservantes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la índole del modo de administración y presentaciones farmacéuticas. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser igualmente deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La captación prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede llevarse a cabo por el uso de agentes que retrasen la captación, por ejemplo, monostearato de aluminio y gelatina. Ejemplos de sustancias portadoras apropiadas, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen agua, etanol, polioles, mezclas apropiadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar lácteo, citrato de sodio, carbonato de calcio, y fosfato dicálcico. Ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácidos algínicos, y ciertos silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilen glicoles de alto peso molecular.

[0044] El término "farmacéuticamente aceptable" significa que, dentro del alcance de un juicio médico acertado, es apropiado para uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin toxicidad,

irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, y es proporcionado con una razonable relación riesgo/beneficio.

[0045] El término "presentaciones farmacéuticamente aceptables" significa presentaciones farmacéuticas del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, tabletas, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, aerosoles, inhalantes, tabletas, pastillas para chupar, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Técnicas y formulaciones pueden encontrarse generalmente en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed, Easton, Pa., Mack Publishing Company (1985), que se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0046] Una incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (IA), donde X es fenilo sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

[0047] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (IB), donde X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

[0048] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (IC), donde X es arilo monocíclico o bicíclico sustituido o heteroarilo monocíclico o bicíclico y R⁴ es H, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -CN, halógeno o C₁-C₆ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰.

[0049] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (ID), donde X es heteroarilo monocíclico sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

42

[0050] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X es fenilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁴ es H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹⁴, -CN, -C(O)R¹⁵, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰;

R⁵ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁶ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁷ es H, gem-dimetilo, o C₁-C₄ alquilo, donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰;

R⁸ es H, gem-dimetilo, o C₁-C₄ alquilo, donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo

43

se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-CN$, halógeno, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $C(O)R^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 .

[0051] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X es fenilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

R^1 es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R^2 es H, metilo, o gem-dimetilo;

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo,

44

imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R⁵ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁶ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

45

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-\text{CN}$, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 .

[0052] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros seleccionados del grupo conformado por piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con

46

radicales, como se define a continuación, en R^9 , u otros carbociclos o heterociclos aromáticos o no aromáticos, de 5 ó 6 miembros, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

R^1 es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R^2 es H, metilo, o gem-dimetilo;

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^6 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1-C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1-C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a

47

continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-\text{CN}$, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 .

[0053] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo conformado por piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 , u otros carbociclos o heterociclos aromáticos o no aromáticos, de 5 ó 6 miembros, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

R^1 es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]pirimidinilo, furo[3,2-*b*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por

oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^6 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_n R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-CN$, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_n R^{14}$, $C(O)R^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 .

[0054] Otra incorporación de la presente invención se refiere al

50

compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X es un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo conformado por indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4*H*-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R^3 es H, metil, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^6 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1-C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1-C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y



R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por -CN, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $C(O)R^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 .

[0055] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X es un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo conformado por indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzoioxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4*H*-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 , u otros carbociclos o heterociclos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y

53

azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4

54

veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 , u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^6 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-CN$, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $C(O)R^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos

JF

arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹.

[0056] Otra incorporación de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-D) donde:

X es un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R⁴ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R³, R⁵, y R⁶ son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, con la condición que sólo uno de R³, R⁵, y R⁶ es un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado;

R⁷ es H, gem-dimetilo, o C₁-C₄ alquilo, donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰;

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y

R^{10} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por $-\text{CN}$, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R^9 .

[0057] Compuestos específicos de las fórmulas I(A-D) de la presente invención son los siguientes compuestos de tetrahydrobenzo-1,4-diacepina:

- 1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 7-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 7-fluoro-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-carbonitrilo;
- 1-fenil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 7-metoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 1-fenil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 4-etil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 4-isopropil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 4,7-dimetil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
- 7-fluoro-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

JF

7-cloro-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-bromo-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-carbonitrilo;
4-metil-1-fenil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
7-metoxi-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
4-metil-1-fenil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;
4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-ol;
1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
7-fluoro-1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
7-fluoro-1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(2-clorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(3-clorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(4-clorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(3-fluorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(4-fluorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(2-clorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(3-clorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo

59

[e][1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)etanona;

1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)etanona;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-carbonitrilo;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-carbonitrilo;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-carbonitrilo;

1-(3,5-difluorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-bromo-1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-bromo-1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-bromo-1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-carbonitrilo;

1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-7-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-bromo-1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

61

4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
7-fluoro-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;
4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;
1-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)etanona;
1-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)piridin-2(1*H*)ona;
4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;
7-fluoro-4-metil-1-(naftalen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
7-bromo-4-metil-1-(naftalen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
4-metil-1-(naftalen-1-il)-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;
4-metil-1-(naftalen-1-il)-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;
1-(4-metil-1-(naftalen-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)etanona;
1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-carbonitrilo;
1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-carbonitrilo;
1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-carbonitrilo;

1-(1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)etanona;

1-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)etanona;

1-(1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)etanona;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo
[e][1,4]diacepina;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-carbonitrilo;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metil-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7-metoxi-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo
[e][1,4]diacepina;

1-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-carbonitrilo;

1-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-carbonitrilo;

1-(benzo[b]tiofen-6-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-carbonitrilo;

1-(benzofuran-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;

1-(benzofuran-5-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;

1-(benzofuran-6-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
carbonitrilo;

4-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)

63

morfolina;

4-metil-1-fenil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)morfolina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

64

il)morfolina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)morfolina;

4-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)benzamida;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

il)piperidin-2-ona;

1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

il)piridin-2(1*H*)-ona;

4-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)morfolina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-7-(4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il)-4-metil-2,3,4,5-

tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-(1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)morfolina;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo

[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2,4-difluorofenil)-7-(4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il)-4-metil-2,3,4,5-

tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)morfolina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo
[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-2,3,4,5-
tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)morfolina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(piperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3,4,5-tetraidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-2,3,4,5-
tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperazin-1-il)etanona;

3-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)oxazolidin-2-ona;

1-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)pirrolidin-2-ona;

1-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piperidin-2-ona;

4-metil-7-(2-(metilsulfonil)fenil)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

4-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

4-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)
benzonitrilo;

3-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)
benzonitrilo;

4-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)
benzonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(2-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(2-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(2-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(2-(metilsulfonyl)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
4-metil-7-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;
4-metil-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;
2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)tiazol;
2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazol;
4-metil-1-fenil-7-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
4-metil-1-fenil-7-(1*H*-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-
tiadiazol;
5-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,2,4-
tiadiazol;
2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-
oxadiazol;
4-metil-1-fenil-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;
2-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)tiazol;
2-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)oxazol;
1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(1*H*-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

6

[1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e]

[1,4]diacepina;

2-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-tiadiazol;

5-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,2,4-tiadiazol;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;

2-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)tiazol;

2-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazol;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;

2-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-tiadiazol;

5-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,2,4-tiadiazol;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;

2-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)oxazol;

2-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)tiazol;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

2-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)-1,3,4-tiadiazol;

5-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)-1,2,4-tiadiazol;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

2-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)oxazol;

2-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)tiazol;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(1*H*-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

2-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)-1,3,4-tiadiazol;

5-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)-1,2,4-tiadiazol;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

2-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

il)oxazol;

2-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

il)tiazol;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

71

[1,4]diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

2-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,3,4-tiadiazol;

5-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-1,2,4-tiadiazol;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-fenil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-fenil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-fenil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;

4-metil-1-fenil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

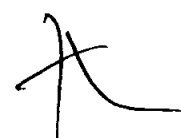
(6-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

4-metil-1-fenil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-



benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-fenil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;

4-metil-1-fenil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;

4-metil-1-fenil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;

6-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)
piridazin-3(2*H*)-ona;

2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)
piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-
2(1*H*)-ona;

6-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-
2(1*H*)-ona;

4-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

3-(4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-1-
il)benzonitrilo;

4-metil-7-(piridazin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

6-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)piridin-2-amina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona;

2-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

74

il)piridin-2-amina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)piridazin-3-il)metanol;

6-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)piridazin-3-amina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

6-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-
il)piridin-2(1*H*)-ona;

2-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-
il)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-
il)piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

25

[1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

6-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

[1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona;

2-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-

76

il)piridazin-3(2H)-ona;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1H)-ona;

1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-

77

il)piridin-2(1H)-ona;
2-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
(6-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;
6-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]

38

[1,4]diacepina;
6-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;
1-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona;
2-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2*H*)-ona;
6-(1-(3-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridazin-3(2*H*)-ona;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
(6-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;
6-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diacepina;

1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

6-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-
il)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-
il)piridin-2(1*H*)-ona;

2-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-
il)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-(1-(2-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-
il)piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

6-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridin-2-amina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo
[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;
6-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona;
6-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3 (2*H*)-ona;
2-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
(6-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;
6-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

91

diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

2-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(3,5-diclorofenil)-(4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-4-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo
[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo
[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diacepina;

1-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-8-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

2-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

83

diacepina;

6-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2-amina;

4-metil-1-(naftalen-1-il)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4] diacepina;

4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

6-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-*N*-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-amina;

4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

2-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-

86

il)piridazin-3(2H)-ona;
6-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3(2H)-ona;
1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
(6-(1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;
1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;
6-(1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;
6-(1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3(2H)-ona;
2-(1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3(2H)-ona;
1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
(6-(4-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;
1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

2-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

(6-(1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridazin-3-il)metanol;

1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[e][1,4]diacepina;

1-(1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;

6-(1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

2-(1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]

diazepin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-

76

1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
1-(benzofuran-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona;
4-metil-1-fenil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona;
1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(3-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona;
1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;
1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2,3,4,5-

tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona;
1-(3,4-diclorofenil)-(4-metil-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
2-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona;
4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-fluoro-4-metil-1-fenil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-(6-fluoro-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;
6-fluoro-4-metil-1-fenil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-6-fluoro-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;
6-(6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;
6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

89

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-4-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-6-fluoro-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(4-clorofenil)-6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]
diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(4-clorofenil)-6-fluoro-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(4-clorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-4-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,5-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(3,5-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(3,5-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-
1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e]
[1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

90

7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

1-(3,4-diclorofenil)-(6-fluoro-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(1-(3,4-diclorofenil)-(6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina;

1-(3,4-diclorofenil)-(7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-6-fluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-fluoro-4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina;

6-(6-fluoro-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina; y

7-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)-6-fluoro-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina.

[0058] En estas incorporaciones, la selección de un radical preferido particular en uno cualquiera de R^1 - R^8 no afecta la selección de un radical en cualquiera de los demás de R^1 - R^7 . Es decir, compuestos preferidos contemplados en esta especificación tienen cualquiera de los radicales preferidos en cualquiera de las posiciones. Por ejemplo, como se describe más arriba en el texto, R^1 es preferiblemente C_1 - C_6 alquilo; la selección de R^1 como uno cualquiera de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo no limita la elección de R^2 en particular a uno cualquiera de H, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 haloalquilo. Más bien, para R^1 como cualquiera de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo, R^2 es cualquiera de H, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo o C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 haloalquilo. Análogamente, la selección de R^2 es cualquiera de H, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo o C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 haloalquilo no limita la selección de R^3 en particular a uno cualquiera de H, halógeno, OR^{11} , $-S(O)_n R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo sustituido.

[0059] Enantiómeros solos, cualquier mezcla de enantiómeros,

91

incluidas mezclas racémicas, o diastereómeros (ambos separados y como mezclas cualesquiera) de los compuestos de la presente invención se incluyen también en el ámbito de la invención.

[0060] El ámbito de la presente invención comprende también metabolitos activos de los presentes compuestos.

[0061] Otra incorporación de la presente invención es una mezcla de compuestos de las fórmulas I(A-D), donde el compuesto de las fórmulas I(A-D) es radiomarcado, es decir, donde uno o más de los átomos descritos se reemplazan por un isótopo radioactivo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ^{14}C y H reemplazado por ^3H). Tales compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial de unirse a proteínas neurotransmisoras.

[0062] Otra incorporación de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0063] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratar un trastorno el cual se crea por, o depende de, la disponibilidad disminuída de serotonina, norepinefrina, o dopamina. El método implica administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método de presente invención es capaz de tratar sujetos afligidos por varios trastornos psiquiátricos y neurológicos incluyendo, sin limitación: dolor en la parte baja de la espalda, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, especialmente trastorno de ansiedad generalizada (GAD - *generalized anxiety disorder*),



trastorno por pánico, trastorno bipolar, también conocido como depresión maníaca o trastorno maníaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD - *obsessive compulsive disorder*), trastorno por estrés pos-traumático (PTSD - *posttraumatic stress disorder*), trastorno agudo por estrés, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico premenstrual (PMDD - *premenstrual dysphoric disorder*), trastorno de ansiedad social (SAD - *social anxiety disorder*), trastorno depresivo mayor (MDD - *major depressive disorder*), depresión posnatal, distimia, depresión asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos alimentarios, especialmente obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, y trastorno de atracones compulsivos, analgesia, trastornos de drogadicción (incluyendo dependencias químicas) tales como adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol y a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, síndrome de la fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos tales como ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento tales como síndrome extrapiramidal, trastornos de tics y síndrome de las piernas inquietas (RLS - *restless leg syndrome*), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastorno alimentario relacionado con el sueño (SRED - *sleep related eating disorder*), síndrome de la ingesta nocturna (NES - *night eating syndrome*), incontinencia urinaria por estrés (SUI - *stress urinary incontinence*), migraña, dolor neuropático, especialmente neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia (FS - *fibromyalgia syndrome*), síndrome de fatiga crónica (CFS - *chronic fatigue syndrome*), disfunción sexual, especialmente eyaculación precoz e impotencia masculina, y trastornos termorregulatorios (por ejemplo, sofocos asociados con menopausia).

[0064] Los compuestos provistos aquí son particularmente útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos debidos, por lo menos en parte, a su capacidad de unirse selectivamente a las proteínas de transporte para ciertos neuroquímicos con una mayor afinidad a las proteínas de transporte para

93

otros neuroquímicos.

[0065] En otra incorporación de la presente invención, el método anterior implica además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente del mismo. Antagonistas apropiados del receptor de serotonina 1A incluyen WAY 100135 y espiperona. WAY 100135 (N-(*t*-butil)-3-[a-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2 fenilpropanamida) se divulga como teniendo una afinidad para el receptor de serotonina 1A en la Patente de los Estados Unidos No. 4,988,814 a Abou-Gharbia et al., la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad. Igualmente, Cliffe et al., *J Med Chem* 36:1509-10 (1993), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad, mostraron que el compuesto es un antagonista de serotonina 1A. La espiperona (8-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona) es un compuesto bien conocido y se divulga en las Patentes de los Estados Unidos No. 3,155,669 y 3,155,670, las cual se incorporan en esta especificación por referencia en su totalidad. La actividad de la espiperona como antagonista de serotonina 1A se describe en Middlemiss et al., *Neurosc and Biobehav Rev.* 16:75-82 (1992), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0066] En otra incorporación de la presente invención, el método ya mencionado implica además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista selectivo de receptor de neurocinina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los antagonistas de receptor de neurocinina-1 que pueden usarse en combinación con el compuesto de las fórmulas I(A-D), en la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos No. 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,496,833, y 5,637,699; las Publicaciones de Patente Internacionales PCT No. WO 90/05525, 90/05729, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494,

94

94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702, y 97/49710; y en las Solicitudes de Patente del Reino Unido No. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689; Las Publicaciones de Patente Europea No. EP 0 360 390, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893, las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Las preparaciones de tales compuestos se describen completamente en las patentes y publicaciones ya mencionadas.

[0067] En otra incorporación de la presente invención, el método ya mencionado implica además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Precursores apropiados de norepinefrina incluyen L-

95

tirosina y L-fenilalanina.

[0068] Otro aspecto de la presente invención es un método de inhibir la captación sináptica de norepinefrina en un paciente necesitado de ello. El método implica administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0069] Otro aspecto de la presente invención es un método de inhibir la captación sináptica de serotonina en un paciente necesitado de ello. El método implica administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0070] Otro aspecto de la presente invención es un método de inhibir la captación sináptica de dopamina en un paciente necesitado de ello. El método implica administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0071] Otro aspecto de la presente invención es un kit que contiene un compuesto de las fórmulas I(A-D), y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por: un compuesto antagonista de receptor de serotonina 1A, un compuesto antagonista selectivo de receptor de neurocinina-1, y un compuesto precursor de norepinefrina.

[0072] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratar un trastorno, indicado en las incorporaciones ya mencionadas, en un paciente necesitado de ello. El método implica inhibir la captación sináptica de serotonina y norepinefrina administrando una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D), que funciona en ambas formas, es decir, como un inhibidor de captación de serotonina y norepinefrina de acción dual.

[0073] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de

tratar un trastorno, indicado en las incorporaciones ya mencionadas, en un paciente necesitado de ello. El método implica inhibir la captación sináptica de serotonina y dopamina administrando una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D), que funciona en ambas formas, es decir, como un inhibidor de captación de serotonina y dopamina de acción dual.

[0074] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratar un trastorno, indicado en las incorporaciones ya mencionadas, en un paciente necesitado de ello. El método implica inhibir la captación sináptica de dopamina y norepinefrina administrando una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D), que funciona en ambas formas, es decir, como un inhibidor de captación de dopamina y norepinefrina de acción dual.

[0075] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratar un trastorno, indicado en las incorporaciones ya mencionadas, en un paciente necesitado de ello. El método implica inhibir la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina administrando una cantidad inhibitoria terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D), que funciona en ambas formas, es decir, como un inhibidor de captación de norepinefrina, dopamina y serotonina de triple acción.

[0076] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la captación de serotonina en mamíferos. El método implica administrar a un mamífero, que requiere una mayor neurotransmisión de serotonina, una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0077] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la captación de dopamina en humanos. El método implica administrar a un humano, que requiere una mayor neurotransmisión de

dopamina, una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0078] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la captación de norepinefrina en humanos. El método implica administrar a un humano, que requiere una mayor neurotransmisión de norepinefrina, una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0079] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de suprimir el deseo de fumar en humanos. El método implica administrar a un humano, necesitado de tal supresión, una dosis efectiva, para aliviar el deseo de fumar, del compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0080] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de suprimir el deseo en humanos de consumir alcohol. El método implica administrar a un humano, necesitado de tal supresión, una dosis efectiva, para aliviar el deseo de consumir alcohol, del compuesto de las fórmulas I(A-D).

[0081] Se observa que ciertas características de la invención las cuales, por razones de claridad, se describen en el contexto de incorporaciones separadas, pueden proveerse igualmente en combinación con una incorporación individual. Inversamente, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una incorporación individual, pueden proveerse así mismo separadamente o en cualquier sub-combinación apropiada.

[0082] Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, materiales de partida, intermedios o productos, se preparan como se describe en esta especificación o por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los cuales se da a entender métodos usados hasta la fecha o

descritos en la literatura.

[0083] Compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los cuales se dan a entender métodos utilizados hasta la fecha o descritos en la literatura, por ejemplo los descritos por Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, (1989), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0084] Un compuesto de las fórmulas I(A-D), incluido un grupo que contiene uno o más átomos de anillo de nitrógeno, pueden convertirse en el compuesto correspondiente donde uno o más átomos de anillo de nitrógeno del grupo se oxida en un N-óxido, preferiblemente haciendo reaccionar con un perácido, por ejemplo, ácido peracético en ácido acético o ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura desde alrededor de temperatura de la sala a reflujo, preferiblemente a temperatura elevada.

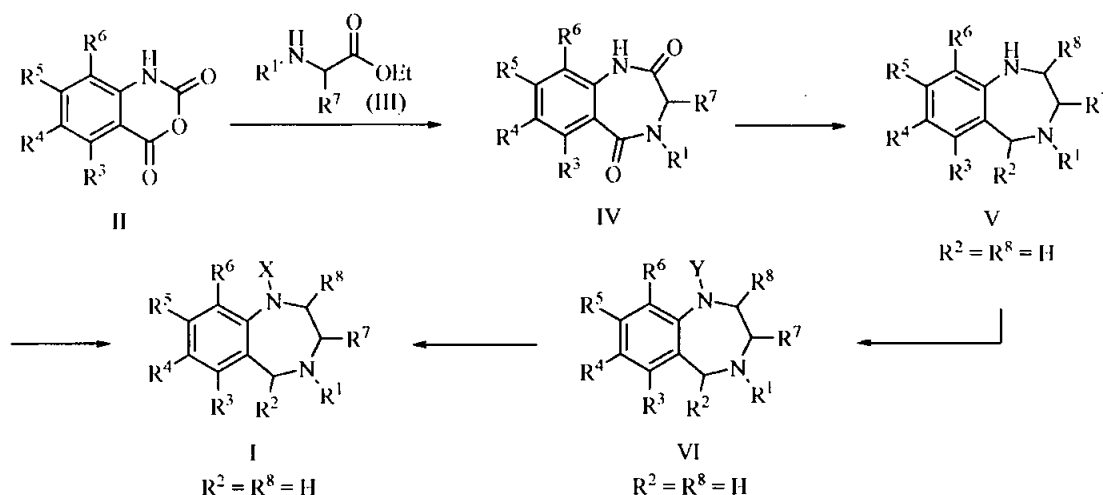
[0085] En las reacciones descritas en las secciones siguientes, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxi, donde esto se desea en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. De acuerdo con la práctica estándar pueden usarse grupos protectores convencionales; por ejemplo, véase Green, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons (1991) and McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973), las cuales se incorporan en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0086] En los esquemas de reacción descritos en las siguientes secciones, se describe la síntesis de tetrahidrobenzo-1,4-diacepinas de las fórmulas I(A-D) funcionalizadas en R⁴ con grupos arilo, heteroarilo, o grupos heterocíclicos. La síntesis de tetrahidrobenzo-1,4-diacepinas de las

99

fórmulas I(A-D) funcionalizadas en R^3 , R^5 o R^6 con grupos arilo, heteroarilo, o heterocíclicos puede lograrse por vías similares, evidentes a una persona de habilidad en el arte de la síntesis orgánica.

[0087] Los novedosos inhibidores de recaptación, las tetrahydro-1,4-benzodiazepinas de la fórmula (I; R^4 = arilo, heteroarilo, o heterocíclico) de la presente invención pueden prepararse por varios métodos conocidos, como se reseña por Walser A. and Fryer, R. I., *Bicyclic Diazepines, Diazepines with an Additional Ring*, Volume 50, John Wiley and Sons (1991), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad. Un método, descrito en la referencia ya mencionada, se bosqueja a continuación (Esquema 1). El tratamiento de anhídridos isatoicos, apropiadamente sustituidos, de la fórmula (II), varios de los cuales pueden obtenerse de fuentes comerciales, con aminoésteres de la fórmula (III), tales como, pero no limitados a, sarcosina metil éster, produce las correspondientes benzo-1,4-diazepin-2,5-dionas de la fórmula (IV). La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado, piridina, a temperatura elevada hasta el punto de reflujo del disolvente empleado. La reducción de benzo-1,4-diazepin-2,5-dionas de la fórmula (IV) a las tetrahydrobenzo-1,4-diazepinas de la fórmula (V) prosigue con agentes reductores incluyendo, por ejemplo, hidruro aluminico de litio. Las reducciones se llevan a cabo durante un período de tiempo entre 4 a 8 horas a temperatura elevada hasta el punto de reflujo del disolvente empleado. Una persona de habilidad en el arte entenderá la combinación óptima de agentes reductores y condiciones de reacción requeridas, o puede buscar orientación de Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

Esquema 1

[0088] Los compuestos de fórmula (I; R⁴ = arilo, heteroarilo) de la presente invención pueden prepararse de las correspondientes tetrahydrobenzo-1,4-diaepinas de la fórmula (V; R⁴ = Br) por N-arilación secuencial para instalar los radicales en la posición N-1, seguida por una segunda N-arilación, o una reacción de acoplamiento cruzado, para instalar el radical en la posición C-7.

[0089] Por consiguiente, tetrahydrobenzo-1,4-diaepinas de la fórmula (V; R⁴ = Br) se hacen reaccionar primeramente con un haloareno apropiado o ácido aril- o heteroarilbórico, en la presencia de un catalizador de metal, con o sin una base, en un disolvente inerte. Los catalizadores de metal incluyen, pero no se limitan a, sales o complejos de Cu o Pd (por ejemplo, CuI, Cu(OAc)₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf), Pd₂(dba)₃). Las bases pueden incluir, pero no se limitan a, trietilamina, y alcóxidos de metal alcalino (preferiblemente, *terc*-butóxido de potasio). A menudo se usa un ligando de soporte, tal como, pero no limitado a, X-Phos o BINAP. Disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a, hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno), alcoholes alifáticos (preferiblemente, *terc*-butanol), y disolvente halogenados (preferiblemente, diclorometano). Temperaturas de reacción preferidas varían de temperatura de la sala hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Las reacciones pueden conducirse en cristalería convencional o en un recipiente de reacción

(01)

sellado.

[0090] Las 1-aril/heteroaril-7-bromo-tetrahydrobenzo-1,4-diacepinas Obtenidas así pueden hacerse reaccionar con una amina apropiada, amida o lactama, en la presencia de un catalizador de metal, con o sin una base en un disolvente inerte para producir los compuestos de benzo-1,4-diacepinas de fórmula (I; R^4 = arilo, heteroarilo) de la presente invención. Catalizadores de metal incluyen, pero no se limitan a, sales o complejos de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, CuI, Cu(OAc)₂, PdCl₂(dppf), NiCl(OAc)₂, Ni(COD)₂). Las bases pueden incluir, pero no se limitan a, carbonatos de metal alcalino, fosfatos de metal alcalino (preferiblemente fosfato de potasio), alcóxidos de metal alcalino (preferiblemente, *tert*-butóxido de sodio), y bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (preferiblemente, bis(trimetilsilil)amida de litio). A menudo se usa un ligando de soporte, tal como, pero no limitado a L-prolina o dimetiletilendiamina. Los disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a, éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), o hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno). Temperaturas de reacción preferidas varían desde temperatura de la sala hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Las reacciones pueden conducirse en cristalería convencional o en un recipiente de reacción sellado.

[0091] Las 1-aril/heteroaril-7-bromo-tetrahydrobenzo-1,4-diacepinas obtenidas previamente pueden hacerse reaccionar igualmente con los ésteres de ácido aril- o heteroarilbórico de la fórmula R^4 -Z, donde Z es equivalente a B(OH)₂ o B(OR^a)(OR^b) (donde R^a y R^b son alquilo inferior, es decir, C₁-C₆, o, tomados conjuntamente, R^a y R^b son alquilenos inferiores, es decir, C₂-C₁₂) y R⁴ es el grupo arilo o heteroarilo correspondiente, en la presencia de un catalizador de metal con o sin una base en un disolvente inerte para producir los compuestos de benzo-1,4-diazepinas de fórmula (I;

R^4 = arilo, heteroarilo) de la presente invención. Los catalizadores de metal incluyen, pero no se limitan a, sales o complejos de fosfina de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, $Cu(OAc)_2$, $PdCl_2 (PPh_3)_2$, $NiCl_2 (PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$). Las bases pueden incluir, pero no se limitan a, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalinotérreo, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino (preferiblemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcalino (preferiblemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalino (preferiblemente diisopropilamida de litio), bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (preferiblemente bis(trimetilsilil)amida de sodio), trialquilaminas (preferiblemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferiblemente piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a, acetonitrilo, éteres dialquílicos (preferiblemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). Las temperaturas de reacción preferidas varían desde temperatura de la sala hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Las reacciones pueden conducirse en cristalería convencional o en una de muchas unidades sintetizadoras paralelas disponibles en el comercio. Ácidos bóricos o ésteres de ácido bórico no disponibles en el comercio pueden obtenerse del correspondiente haluro de arilo opcionalmente sustituido, como se describe por Gao et al., *Tetrahedron*, 50:979-988 (1994), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0092] Se observará igualmente por una persona de habilidad en el arte que las 1-aril/heteroaril-7-bromo-tetrahydrobenzo-1,4-diacepinas

103

obtenidas previamente pueden convertirse en el ácido bórico o éster de boronato y tratarse posteriormente con el haluro de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido deseado en pasos separados o en tándem, como de describe por Baudoin et al., *J. Org. Chem.* 67:1199-1207 (2002), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0093] Alternativamente, las 1-aril/heteroaril-7-bromo-tetrahydrobenzo-1,4-diacepinas descritas previamente pueden acoplarse con aril- o heteroarilestannanos para producir los compuestos de benzo-1,4-diacepinas de fórmula (I; R^4 = arilo, heteroarilo) de la presente invención. Una persona de habilidad en el arte estará familiarizada con los catalizadores y condiciones de reacción que necesitan emplearse para realizar la transformación deseada.

[0094] Adicionalmente, compuestos de fórmula (V; R^4 = Br) pueden protegerse en la posición N-1 usando un grupo protector apropiado, tal como, pero no limitado a, acetilo y benzoilo, para producir compuestos de fórmula (VI; Y = acetilo o benzoilo). El grupo protector acilo puede introducirse en la reacción de compuestos de fórmula (V; R = Br) con un cloruro de acilo, tal como, pero no limitado a, cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo, en la presencia de una base, tal como, pero no limitado a, trietilamina, o piridina, en un disolvente inerte apropiado. Los disolventes inertes incluyen, por ejemplo, diclorometano y dicloroetano. La elección de grupos protectores será evidente a una persona de habilidad en el arte; para orientación adicional, se puede consultar igualmente a Green, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons (1991) and McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973), las cuales se incorporan en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0095] Los compuestos de fórmula (VI; Y = acetilo o benzoilo; R^4 = Br) pueden convertirse entonces en los compuestos de benzo-1,4-diacepinas de fórmula (I; R^4 = arilo, heteroarilo) de la presente invención

104

por acoplamiento cruzado secuencial o *N*-arilación para instalar los radicales en la posición C-7, seguida por el retiro del grupo protector, y un segundo paso de *N*-arilación para instalar el radical en la posición N-1. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (VI; Y = acetilo o benzoilo; R⁴ = Br) pueden hacerse reaccionar con ácidos arilo- o heteroarilbóricos, ésteres de ácido aril- o heteroarilbórico, aril- o heteroarilestannanos, aminas, amidas o lactamas, como se describe anteriormente. El retiro del grupo protector acilo puede efectuarse por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, a temperaturas elevadas. Finalmente, una segunda *N*-arilación usando haluro de arilo o heteroarilo apropiado, bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente, produce las tetrahidrobenzo-1,4-diacepinas de las fórmulas I(A-D) de la presente invención.

[0096] Compuestos de las fórmulas I(A-D) pueden obtenerse en forma (R) y (S) enantioméricamente pura por cristalización con sales quirales, como es bien conocido por una persona de habilidad en el arte o, alternativamente, pueden aislarse mediante HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles en el comercio.

[0097] Se observará que compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en una cualquiera de las dos configuraciones R o S, y tales compuestos son capaces de rotar un plano de luz polarizada en un polarímetro. Si el compuesto hace que el citado plano de luz polarizada rote en un sentido antihorario, se dice que el compuesto es el (-) estereoisómero del compuesto. Si el compuesto hace que el citado plano de luz polarizada rote en un sentido horario, se dice que el compuesto es el (+) estereoisómero del compuesto. Será evidente para las personas de habilidad en el arte que ciertos compuestos, útiles de acuerdo con la invención, pueden exhibir así mismo isomerismo geométrico. Hay que entender que la presente invención incluye isómeros geométricos

105

individuales y estereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de las fórmulas I(A-D) relacionados más arriba en el texto. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan separadamente de los isómeros apropiados de sus intermedios.

[0098] Compuestos radiomarcados de la invención se sintetizan por un número de medios bien conocidos por las personas de habilidad ordinaria en el arte, por ejemplo, usando materiales de partida que incorporan en ellos uno o más radioisótopos. Compuestos de la presente invención, donde se ha introducido sintéticamente un radioisótopo estable, tal como carbono 14, tritio, yodo 121, u otro radioisótopo, son agentes de diagnóstico útiles para identificar áreas del cerebro o el sistema nervioso central, que puedan estar afectadas por trastornos donde los transportadores de norepinefrina, dopamina, o serotonina y su mecanismo de captación se encuentran implicados.

[0099] La presente invención provee composiciones que contienen los compuestos descritos en esta especificación, incluyendo, en particular, las composiciones farmacéuticas que contienen cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos y sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables.

[0100] Es así mismo un objeto de la presente invención proveer kits con una pluralidad de ingredientes activos (con o sin una sustancia portadora) los cuales, conjuntamente, pueden utilizarse efectivamente para llevar a cabo las novedosas terapias de combinación de la invención.

[0101] Constituye otro objeto de la invención proveer una novedosa composición farmacéutica que es efectiva, en sí y por sí misma, para utilización en una terapia benéfica de combinación, porque incluye una

pluralidad de ingredientes activos, los cuales pueden utilizarse de acuerdo con la invención.

[0102] La presente invención provee igualmente kit o empaques individuales que combinan dos o más ingredientes activos útiles en tratar la enfermedad. Un kit puede proveer (solos o en combinación con un diluyente o sustancia portadora farmacéuticamente aceptables) los compuestos de las fórmulas I(A-D), y el ingrediente activo adicional (solo o en combinación con un diluyente o sustancia portadora) seleccionado de un antagonista de receptor de serotonina 1A, un antagonista selectivo de receptor de neurocinina-1, y un precursor de norepinefrina.

[0103] En la práctica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse generalmente por vía parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, colónica, nasal, intraperitoneal, rectal, u oral.

[0104] Los productos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas que permiten la administración por la vía más apropiada, y la invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un producto de acuerdo con la invención, las cuales son apropiadas para uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos habituales, usando uno o más coadyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los coadyuvantes incluyen, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles, y los diferentes disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en la forma de tabletas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo conformado por edulcorantes, saborizantes, colorantes, o estabilizantes, con el fin de obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables.

[0105] La selección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan por lo general de acuerdo con la solubilidad y las propiedades químicas del producto, el modo particular de administración y las disposiciones a observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes desagregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco pueden usarse para preparar tabletas. Para preparar una cápsula, es ventajoso emplear lactosa y polietilen glicoles de alto peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión. Pueden usarse así mismo diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilen glicol, propilenglicol, glicerol, y cloroformo o mezclas de los mismos.

[0106] Para administración parenteral, se utilizan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de ajonjolí, aceite de cacahuete, o aceite de oliva, o soluciones acuosas-orgánicas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas, incluyendo también soluciones de las sales en agua destilada pura, pueden usarse para administración intravenosa con la condición que su pH esté convenientemente ajustado, que se amortigüen sensatamente y se vuelvan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio y que se esterilicen por calor, irradiación o microfiltración.

[0107] Composiciones apropiadas que contienen los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medios convencionales. Por

ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden disolverse o suspenderse en una sustancia portadora apropiada para uso en un nebulizador o un aerosol de suspensión o solución, o pueden absorberse en una sustancia portadora sólida apropiada para uso en un inhalador de polvo seco.

[0108] Composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen por lo menos uno de los compuestos de las fórmulas I(A-D).

[0109] El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede variarse, siendo necesario que debe constituir una proporción tal que se obtenga una dosis apropiada. Obviamente, pueden administrarse varias presentaciones farmacéuticas unitarias aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada se determinará por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el estado del paciente. En el adulto, las dosis van generalmente desde alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.1 a 70 mg/kg de peso corporal, más especialmente 0.5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de alrededor de 0.01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinará de acuerdo con los factores distintivos del sujeto que se va a tratar, tales como la edad, el peso, el estado general de salud y otras características que pueden afectar la eficacia del producto medicinal.

[0110] Los productos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con tanta frecuencia como sea necesario con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder

109

rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más débiles. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo a una tasa de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse oralmente 1 a 4 veces al día. Huelga decir que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

[0111] La presente invención provee compuestos que inhiben la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina, y por consiguiente, se cree que son útiles en tratar un trastorno que se crea por, o es dependiente de, la disponibilidad disminuída de serotonina, norepinefrina o dopamina. Aunque los compuestos de las fórmulas I(A-D) inhiben la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina, en cualquier compuesto individual, estos efectos inhibitorios pueden manifestarse con las mismas o enormemente diferentes concentraciones o dosis. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales la captación sináptica de norepinefrina puede inhibirse sustancialmente, pero con las cuales la captación sináptica de serotonina o la captación sináptica de dopamina no se inhibe sustancialmente, o viceversa. Además, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captación sináptica de dopamina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captación sináptica de norepinefrina o serotonina, o viceversa. E, inversamente, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captación sináptica de serotonina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captación sináptica de norepinefrina dopamina, o viceversa. Otros compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales se inhibe sustancialmente la captación sináptica de norepinefrina, dopamina, y serotonina.

[0112] La presente invención provee compuestos donde los efectos inhibitorios sobre la captación de serotonina y norepinefrina ocurre con concentraciones similares o incluso idénticas de estos compuestos, mientras que los efectos de la inhibición de la captación de dopamina ocurre con concentraciones o dosis enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captación sináptica de serotonina y norepinefrina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captación sináptica de dopamina, o viceversa.

[0113] La presente invención provee compuestos donde los efectos inhibitorios sobre la captación de serotonina y dopamina ocurre con concentraciones similares o incluso idénticas de estos compuestos mientras que los efectos de la inhibición de la captación de norepinefrina ocurre con concentraciones o dosis enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captación sináptica de serotonina y dopamina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captación sináptica de norepinefrina, o viceversa.

[0114] La presente invención provee compuestos donde los efectos inhibitorios sobre la captación de norepinefrina y dopamina ocurre con concentraciones similares o incluso idénticas de estos compuestos, mientras que los efectos de la inhibición de la captación de dopamina ocurre con concentraciones o dosis enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captación sináptica de norepinefrina y dopamina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captación sináptica de serotonina, o viceversa.

[0115] La presente invención provee compuestos donde los efectos

inhibitorios sobre la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina ocurren con una concentración similar o incluso idéntica. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-D) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales la captación sináptica de norepinefrina, dopamina, y serotonina puede inhibirse toda sustancialmente.

[0116] Las concentraciones o dosis con las cuales un compuesto de prueba inhibe la captación sináptica de norepinefrina, dopamina, y serotonina se determina fácilmente por el uso de un análisis y técnicas estándar bien conocidas y al alcance de una persona de habilidad ordinaria en el arte. Por ejemplo, el grado de inhibición con una dosis particular en ratas puede determinarse por el método de Dudley, *J Pharmacol Exp Ther* 217:834-840 (1981), la cual se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

[0117] La dosis inhibitoria terapéuticamente efectiva es una que es efectiva en inhibir sustancialmente la captación sináptica de norepinefrina, la captación sináptica de dopamina, o la captación sináptica de serotonina o inhibir la captación sináptica de dos o más de la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina. La dosis inhibitoria terapéuticamente efectiva puede determinarse fácilmente por las personas de habilidad en el arte usando técnicas convencionales para hallar el intervalo y resultados análogos a los obtenidos en los sistemas de prueba descritos anteriormente.

[0118] Los compuestos de esta invención proveen un índice terapéutico particularmente benéfico en relación con otros compuestos disponibles para tratamiento de trastornos similares. Sin pretender entrar en limitaciones teóricas, se cree que esto se debe, por lo menos en parte, a que algunos de los compuestos tienen afinidades de unión más altas para uno o dos de los transportadores de neurotransmisor, por ejemplo, selectividad hacia la proteína de transporte de norepinefrina ("NET") sobre los transportadores de otros neuroquímicos, por ejemplo, la proteína de

112

transporte de dopamina ("DAT") y la proteína de transporte de serotonina ("SERT").

[0119] Otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el SERT sobre los transportadores de otros neuroquímicos, por ejemplo, el DAT y el NET.

[0120] Todavía otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el DAT sobre los transportadores de otros neuroquímicos, por ejemplo, el SERT y el NET.

[0121] Otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el SERT y el NET sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, el DAT.

[0122] Todavía otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el SERT y el DAT sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, el NET.

[0123] Todavía otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el NET y el DAT sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, el SERT.

[0124] Finalmente, otros compuestos poseen una afinidad casi idéntica hacia el NET, el DAT, y el SERT.

[0125] Las afinidades de unión se demuestran por un número de medios bien conocidos por los profesionales de habilidad ordinaria, incluyendo, sin limitación, los descritos en la siguiente sección de Ejemplos. En pocas palabras, por ejemplo, extractos con contenido de proteínas de células, por ejemplo, células HEK293E, que expresan las proteínas de transporte se incuban con ligandos radiomarcados para las

113

proteínas. La unión de los radioligandos a las proteínas es reversible en la presencia de otros ligandos de proteínas, por ejemplo, los compuestos de la presente invención; la citada reversibilidad, como se describe a continuación, provee un medio de medir las afinidades de unión de los compuestos para las proteínas (K_i o IC_{50}). Un valor K_i o IC_{50} más alto para un compuesto indica que el compuesto tiene menos afinidad de unión para una proteína que la que es para un compuesto con un valor K_i o IC_{50} más bajo; inversamente, valores K_i o IC_{50} más bajos indican afinidades de unión más grandes.

[0126] Por consiguiente, la diferencia en la selectividad de un compuesto para proteínas se indica por un K_i o IC_{50} más bajo para la proteína para la cual el compuesto es más selectivo, y un K_i o IC_{50} más alto para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. En consecuencia, entre más alta la relación en los valores K_i o IC_{50} de un compuesto para la proteína A sobre la proteína B, mayor es la selectividad del compuesto para la última sobre la primera (teniendo la primera un K_i o IC_{50} más alto y la última un K_i o IC_{50} más bajo para ese compuesto). Los compuestos provistos es esta especificación poseen una amplia gama de perfiles de selectividad para los transportadores de norepinefrina, dopamina, y serotonina como se refleja por las relaciones de los valores K_i o IC_{50} determinados experimentalmente.

[0127] Compuestos seleccionados ("inhibidores de recaptación de de transportador de acción única") de la presente invención tienen una potente afinidad de unión para cada uno de los transportadores de amina biogénica NET, DAT o SERT. Por ejemplo, compuestos seleccionados de la presente invención poseen una afinidad de unión potente (K_i o IC_{50} de NET < 100 nM) y selectiva para NET, donde la relación K_i o IC_{50} de DAT/NET y SERT/NET es mayor que 10:1. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen una finidad de unión potente (K_i o IC_{50} de SERT < 100 nM) y selectiva para SERT, donde la relación K_i o IC_{50} de

114

NET/SERT y DAT/SERT es mayor que 10:1. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen una afinidad de unión potente (K_i o IC_{50} de DAT < 100 nM) y selectiva para DAT, donde la relación K_i o IC_{50} de NET/DAT y SERT/DAT es mayor que 10:1.

[0128] Compuestos seleccionados ("inhibidores de recaptación de transportador de acción dual") de la presente invención tienen una potente afinidad de unión para dos de los transportadores de aminas biogénicas, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, compuestos seleccionados de la presente invención poseen una afinidad de unión potente (valores K_i o IC_{50} de NET & SERT < 100 nM) y selectiva para NET y SERT, donde la relación K_i de DAT/NET y DAT/SERT es mayor que 10:1 mientras que la relación K_i o IC_{50} de SERT/NET o NET/SERT es menor que 10:1. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen una afinidad de unión potente (valores K_i o IC_{50} de NET & DAT < 100 nM) y selectiva para NET y DAT, donde la relación K_i de SERT/NET y SERT/DAT es mayor que 10:1, mientras que la relación K_i o IC_{50} de DAT/NET o NET/DAT es menor que 10:1. Otros compuestos seleccionados de esta invención poseen una afinidad de unión potente (valores K_i o IC_{50} de DAT & SERT < 100 nM) y selectiva para DAT y SERT, donde la relación K_i o IC_{50} de NET/DAT y SERT/DAT es mayor que 10:1, mientras que la relación K_i o IC_{50} de SERT/NET o NET/SERT es menor que 10:1.

[0129] Compuestos seleccionados ("inhibidores de recaptación de transportador de acción triple") de la presente invención tienen una potente afinidad de unión simultáneamente para todos los tres de los transportadores de aminas biogénicas, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, compuestos seleccionados de esta invención poseen [una afinidad de unión] potente (valores K_i o IC_{50} de NET, DAT & SERT < 100 nM) donde las relaciones K_i o IC_{50} de NET/DAT, NET/SERT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET y SERT/DAT son todas menores que 10:1.

1/1

[0130] Compuestos seleccionados de la presente invención tienen una afinidad de unión potente (valores K_i o $IC_{50} < 100$ nM) para uno, dos, o tres de los transportadores de aminas biogénicas, NET, DAT y SERT donde las relaciones K_i o IC_{50} para cualquiera de NET/SERT, NET/DAT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET, y SERT/DAT caen fuera de los límites definidos para los "inhibidores de recaptación de transportador de acción única, doble o triple" definidos más arriba.

[0131] Compuestos seleccionados de la presente invención tienen una afinidad de unión menos potente (valores K_i o IC_{50} entre 100 nM y 1000 nM) para uno, dos o tres de los transportadores de amina biogénica, NET, DAT y SERT, donde las relaciones K_i o IC_{50} para cualquiera de NET/SERT, NET/DAT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET, y SERT/DAT caen dentro de los límites definidos para los "inhibidores de recaptación de transportador de acción única, dual o triple" definidos anteriormente.

[0132] Finalmente, compuestos seleccionados de la presente invención tienen una afinidad de unión menos potente (valores K_i o IC_{50} entre 100 nM y 1000 nM) para uno, dos, o tres de los transportadores de aminas biogénicas, NET, DAT, y SERT, donde las relaciones K_i o IC_{50} para cualquiera de NET/SERT, NET/DAT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET, y SERT/DAT caen fuera de los límites definidos para los "inhibidores de recaptación de transportador de acción única, dual o triple" definidos anteriormente.

EJEMPLOS

[0133] Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar incorporaciones de la presente invención, pero no tienen bajo ninguna circunstancia como finalidad limitar su ámbito.

Ejemplo 1 - Preparación de 1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina, sal L-tartrato

[0134] Paso A: Una mezcla de anhídrido isatoico (16.30 g, 100 mmol), sarcosina etil éster (15.40 g, 100 mmol) y piridina (40 mL) se calentó bajo reflujo durante 7 horas. Luego de enfriar, se agregó etanol a la mezcla hasta formar un precipitado. La filtración produjo la lactama como un sólido blancuzco (11.04 g, 58%): ESI MS m/z 191 $[M + H]^+$.

[0135] Paso B: A una suspensión de hidruro aluminico de litio (9.92 g, 261 mmol) en THF (250 mL) a 0°C se agregó la lactama (11.04 g, 58.1 mmol) del Paso A de arriba. La mezcla se hizo refluir entonces durante 7 horas una vez concluida la adición. La mezcla de reacción enfriada se extinguió con agua (200 mL) cuidadosamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora. La mezcla se extrajo entonces con cloruro de metileno (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para producir la benzodiazepina (8.90 g, 95%) como un aceite amarillo claro: ESI MS m/z 163 $[M + H]^+$.

[0136] Paso C: A una solución de la benzodiazepina (8.90 g, 54.9 mmol) del Paso B anterior en DMF (100 mL) a 0°C se agregó AZ-bromosuccinimida (10.3 g, 57.7 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó entonces *in vacuo* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 mL). La mezcla se lavó con 1 N NaOH, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (90:10 cloruro de metileno/metanol) para producir la bromobenzodiazepina deseada (9.90 g, 75%) como un sólido amarillo: ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (br, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); ESI MS m/z 241 $[M + H]^+$.

117

[0137] Paso D: A una solución de la bromobenzodiacepina (4.80 g, 20 mmol) del Paso C anterior y piridina (3.8 mL) en cloruro de metileno (50 mL) a 0°C se agregó cloruro de benzoilo (6.18 g, 44.0 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, tiempo en el cual se formó un precipitado. Se agregó NaHCO₃ (50 mL) saturado para extinguir la reacción, y la mezcla se llevó a pH 9-10 agregando 2 N NaOH. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo, luego 90:10 acetato de etilo/metanol) para producir la benzoilbenzodiacepina (6.18 g, 90%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.56 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 6H), 6.55 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.22 (br, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.27 (br, 3H), 2.65 (s, 3H); ESI MS *m/z* 345 [M + H]⁺.

[0138] Paso E: Un matraz de base redonda se cargó con la benzoilbenzodiacepina (6.18 g, 17.9 mmol) del Paso D anterior, bis(pinacolato)diboro (5.00 g, 19.7 mmol) y acetato de potasio (5.27 g, 53.7 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (1.31 g, 1.79 mmol) y DMF (80 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno (3x) y luego se agitó a 60°C de un día para otro. La mezcla se enfrió entonces a temperatura de la sala, y se le agregaron carbonato de cesio (17.5 g, 53.7 mmol), 3,6-dicloro-piridazina (4.00 g, 26.9 mmol) y agua (41 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno (3x) y luego se agitó a 60°C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (100:0 a 85:15 acetato de etilo/metanol) para producir la cloropiridazinobenzodiazepin deseada (5.64 g, 83%) como un sólido gris: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.28-

118

7.18 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.12 (br, 1H), 3.91 (br, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.47 (s, 3H); ESI MS m/z 379 $[M + H]^+$.

[0139] Paso F: Una mezcla de la cloropiridazinobenzodiazepina (1.93 g, 5.09 mmol) del Paso E anterior, formiato de amonio (1.61 g, 25.5 mmol), 10% paladio sobre carbono (0.32 g) y metanol (100 mL) se calentó bajo reflujo de un día para otro. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se repartió en porciones entre agua (50 mL) y cloruro de metileno (50 mL). La fase acuosa se basificó a pH 9 agregando 2 N NaOH. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (100:0 a 90:10 cloruro de metileno/metanol) para producir la piridazinobenzodiazepina deseada (1.60 g, 91%) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.78 (br, 1H), 5.02 (br, 1H), 4.15 (br, 1H), 3.92 (br, 1H), 3.14-3.07 (m, 3H), 2.47 (s, 3H); ESI MS m/z 345 $[M + H]^+$.

[0140] Paso G: Una mezcla de la piridazinobenzodiazepina (1.58 g, 4.59 mmol) del Paso F anterior y 6 N HCl (10 mL) se hizo refluir durante 4 horas. Los disolventes se retiraron *in vacuo*, y el residuo se basificó a pH 9 agregando 2 N NaOH. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x50 mL). El extracto combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (80:19:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) para producir la benzodiazepina deseada (1.12 g, cuantitativo) como un sólido amarillo: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.10 (br, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.24-3.23 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); ESI MS m/z 241 $[M + H]^+$.

[0141] Paso H: Un tubo sellado se cargó con la piridazinobenzodiacepina (55 mg, 0.23 mmol) del Paso G anterior, 2-bromo-1-fluoronaftaleno (77 mg, 0.34 mmol), acetato de paladio (1.2 mg, 5 μ mmol), X-phos (4.8 mg, 0.01 mmol), *terc*-butóxido de potasio, y una mezcla de alcohol *terc*-butilico y tolueno (1/5, 1.2 mL). La reacción se llevó a cabo bajo irradiación en microondas (200 W) a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno, luego 10:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacepina deseada (39 mg, 43%) como un aceite incoloro: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.50 (s, 3H); ESI MS m/z 385 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0142] Paso I: A una solución de la benzodiacepina (39 mg, 0.1 mmol) del Paso H anterior en metanol (1 mL) se agregó ácido L-tartárico (15 mg, 0.1 mmol). Luego de agitar la mezcla a temperatura de la sala durante 10 minutos, se le agregó agua (10 mL). La solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 1-(1-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (49 mg, 89%, AUC HPLC 98.2 %) como un polvo amarillo: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.01 (s, 3H); ESI MS m/z 385 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 2 - Preparación de 4-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0143] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno. La base libre deseada se obtuvo en 37% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 75% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.32 (br, 2H), 4.15 (br, 2H), 3.44 (br, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (br, 3H); ESI MS *m/z* 395 [M + H]⁺.

Ejemplo 3 - Preparación de 1-(3,5-difluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0144] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1,3-difluoro-5-yodobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 67% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 75% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.83 (s, 1H, br), 7.50 (br, 1H), 6.46-6.36 (m, 3H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 2.86 (s, 3H); ESI MS *m/z* 353 [M + H]⁺.

Ejemplo 4 - Preparación de 1-(2,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0145] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo

124

1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-2,4-difluorobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 6% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 83% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.76 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.95 (s, 3H); ESI MS *m/z* 353 [M + H]⁺.

Ejemplo 5 - Preparación de 4-metil-7-(piridazin-3-il)-1-(3-(trifluorometil) fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0146] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno. La base libre deseada se obtuvo en 64% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato. La sal deseada se obtuvo en 90% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.17 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*= 5.0, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*= 5.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.37 (br, 2H), 4.09 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 2.89 (s, 3H); ESI MS *m/z* 385 [M + H]⁺.

Ejemplo 6 - Preparación de 1-(5-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0147] Un tubo sellado se cargó con 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (55 mg, 0.23 mmol), 5-

fluoronaftalen-2-il trifluorometanosulfonato (100 mg, 0.34 mmol), acetato de paladio (1.2 mg, 5 μ mmol), X-phos (4.8 mg, 0.01 mmol), carbonato de cesio (111 mg, 0.34 mmol), celita (89 mg) y una mezcla de alcohol *terc*-butílico y tolueno (1/5, 1.2 mL). La reacción se condujo bajo irradiación en microondas (250W) a 140°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno, luego 10:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacetina deseada (61 mg, 70%) como un aceite incoloro. La sal deseada se obtuvo en 88% de rendimiento como un polvo blancuzco por un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.25 (br, 1H), 6.92 (br, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.17 (br, 2H), 3.45 (br, 2H), 2.92 (s, 3H); ESI MS m/z 385 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 7 - Preparación de 1-(4-fluoronaftalen-2-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacetina, sal L-tartrato

[0148] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacetina con 3-bromo-1-fluoronaftaleno. La base libre deseada se obtuvo en 74% de rendimiento como un sólido amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 83% de rendimiento como un polvo blancuzco: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 12 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.92 (s,

123

3H); ESI MS m/z 385 $[M + H]^+$.

Ejemplo 8 - Preparación de 3-(4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)benzonitrilo, sal L-tartrato

[0149] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina con 3-bromobenzonitrilo. La base libre deseada se obtuvo en 59% de rendimiento como un sólido amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 97% de rendimiento como un polvo blancuzco: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (br, 2H), 4.06 (br, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.83 (s, 3H); ESI MS m/z 342 $[M + H]^+$.

Ejemplo 9 - Preparación de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0150] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina con 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol. La base libre deseada se obtuvo en 10% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 88% de rendimiento como un polvo blancuzco: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.49 (br, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.45 (br, 2H), 2.96 (s, 3H); ESI MS m/z 361 $[M + H]^+$.

NY

Ejemplo 10 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-1-il)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0151] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromonaftaleno. La base libre deseada se obtuvo en 10% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 88% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.61 (m, 3H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (br, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.04 (s, 3H); ESI MS *m/z* 367 [M + H]⁺.

Ejemplo 11 - Preparación de 4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0152] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con bromobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 36% de rendimiento como un sólido amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 95% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.83 (s, 3H); ESI MS *m/z* 239 [M + H]⁺.

Ejemplo 12 - Preparación de 1-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

125

[0153] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 4-bromo-1,2-difluorobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 47% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 88% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.87 (s, 3H); ESI MS *m/z* 353 [M + H]⁺.

Ejemplo 13 - Preparación de 1-(3-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0154] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-3-fluorobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 57% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 76% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.73-6.61 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.89 (s, 3H); ESI MS *m/z* 335 [M + H]⁺.

Ejemplo 14 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0155] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo

l se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 2-bromonaftaleno. La base libre deseada se obtuvo en 52% de rendimiento como un sólido amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 72% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.74 (s, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.96 (s, 3H); ESI MS *m/z* 367 [M + H]⁺.

Ejemplo 15 - Preparación de 1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0156] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 4-bromo-1,2-diclorobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 26% de rendimiento como un aceite amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 82% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 8.16 (t, *J*= 6.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.88 (s, 3H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺.

Ejemplo 16 - Preparación de 1-(2-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0157] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-2-fluorobenceno. La base libre

127

deseada se obtuvo en 28% de rendimiento como un aceite amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 65% de rendimiento como un polvo blancuzco: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.96 (s, 3H); ESI MS m/z 335 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 17 - Preparación de 1-(3-clorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0158] Un procedimiento similar al indicado en Paso H de Ejemplo 1 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-3-clorobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 70% de rendimiento como un aceite amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 99% de rendimiento como un sólido amarillo: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.17-9.15 (m, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (bs, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.86 (s, 3H); ESI MS m/z 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 18 - Preparación de 4-metil-1-fenil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0159] Una mezcla de 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (48 mg, 0.2 mmol), bromobenceno (47 mg, 0.3 mmol), bis(dibencilidinoacetone)paladio (0) (0.9 mg, 1.0 μmmol), *racémico* -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1.9 mg, 3.0 μmmol), *terc*-butóxido de potasio (34 mg, 0.3 mmol) y tolueno (1 mL) se calentó a 80°C

128

bajo nitrógeno en un tubo sellado durante 24 horas. Luego de enfriar, la mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (10 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno, luego 90:10 cloruro de metileno/metanol) para producir la base libre deseada (12 mg, 19%) como un sólido amarillo claro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 92% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.89 (s, 3H); ESI MS *m/z* 317 [M + H]⁺.

Ejemplo 19 - Preparación de 1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona, sal L-tartrato

[0160] Paso A: Una mezcla de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (2.25 g, 9.33 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (3.10 g, 12.1 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-isopropil-1,1'-bifenilo (444 mg, 0.933 mmol), y carbonato de cesio (6.1 g, 18.7 mmol) en tolueno (60 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregar acetato de paladio(II) (210 mg, 0.993 mmol). Luego de purgar con argón durante 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó a reflujo de un día para otro. La mezcla se enfrió, se repartió en porciones con agua (100 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía rápida eluyendo con 10:1 cloruro de metileno/metanol, seguida por re-cromatografía con 3:1 cloruro de metileno/acetato de etilo para producir 7-bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (694 mg, 21%) como una

129

espuma color marrón: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ESI MS m/z 351, 353 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0161] Paso B: Una mezcla de la bromobenzodiacepina (95 mg, 0.270 mmol) del Paso A anterior, 2-hidroxipiridina (35 mg, 0.378 mmol), fosfato de potasio (114 mg, 0.540 mmol), y *N,N*-dimetiletilendiamina (10 mg, 0.054 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregar yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.0413 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110 °C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió, se repartió en porciones con agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó una vez por cromatografía rápida y una vez por cromatografía preparatoria de capa fina eluyendo con cloruro de metileno/metanol (9:1) para producir la benzodiacepina deseada (10 mg, 10%) como un sólido blanco. A una solución de la benzodiacepina (10 mg, 0.027 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (4.1 mg, 0.027 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 1-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona, sal L-tartrato (12.4 mg, 98%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 4.43 (s, 1.2H), 4.17 (bs, 2H), 3.97 (bs, 2H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.79 (s, 3H); ESI MS m/z 398 $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 20 - Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

130

[0162] Un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 18 se usó para acoplar 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina con 1-bromo-4-clorobenceno. La base libre deseada se obtuvo en 50% de rendimiento como un aceite incoloro. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 87% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 Hz) δ 9.16 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 7.1, 2H), 4.43-4.40 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.91 (s, 3H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 21 - Preparación de 1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0163] Una mezcla de 4-metil-7-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (48 mg, 0.2 mmol), ácido 4-fluoro-fenilbórico (84 mg, 0.6 mmol), acetato de cobre (II) (54 mg, 0.3 mmol), trietilamina (61 mg, 0.6 mmol) y cloruro de metileno se agitó a temperatura de la sala durante 1 día. La mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (10 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (100:0 a 90:10 cloruro de metileno/metanol) para producir la base libre deseada (15 mg, 22%) como un sólido amarillo. Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 88% de rendimiento como un polvo blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 5H), 4.43 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.92 (s, 3H); ESI MS *m/z* 335 [M + H]⁺.

Ejemplo 22 - Preparación de 4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1-fenil-

(3)

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0164] Paso A: Una mezcla de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (1.20 g, 5 mmol), ácido fenilbórico (1.83 g, 15 mmol), acetato de cobre (II) (1.36 g, 7.5 mmol) y trietilamina (1.52 g, 15 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se agitó a temperatura de la sala durante 2 días. La mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno (50 mL) y agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno, luego 90:10 cloruro de metileno/metanol) para producir la base libre deseada (0.92 g, 38%) como un sólido amarillo: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ESI MS m/z 318 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Una porción del material se convirtió en la correspondiente L-tartrato en 85% de rendimiento como un polvo blancuzco usando un procedimiento similar al indicado en Paso 1 de Ejemplo 1: ^1H NMR (CD_3OD , 500 Hz) δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.77 (s, 3H); ESI MS m/z 318 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0165] Paso B: Un matraz de base redonda se cargó con 7-bromo-4-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (0.22 g, 0.7 mmol) del Paso A anterior, bis(pinacolato)diboro (0.20 g, 0.77 mmol), acetato de potasio (0.21 g, 2.1 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (57 mg, 0.07 mmol) y DMF (3.5 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno (3x) y luego se agitó a 60°C de un día para otro. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala, y se le agregaron carbonato de cesio (0.68 g, 2.1 mmol), 3-cloro-6-metilpiridazina (0.14 g, 1.1 mmol) y agua (1.8 mL). La mezcla se

172

desgasificó con nitrógeno (3x) y luego se agitó a 60°C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno, luego 10:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la 4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4] diacepina deseada (0.16 g, 67%) como un sólido gris.

[0166] Paso C: Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 82% de rendimiento como polvo verde-amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.69 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 3H), 4.42 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); ESI MS *m/z* 331 [M + H]⁺.

Ejemplo 23 - Preparación de 1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0167] Paso A: Una mezcla de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (1.20 g, 5 mmol), ácido 4-fluorofenilbórico (2.10 g, 15 mmol), acetato de cobre (II) (1.36 g, 7.5 mmol), trietilamina (1.52 g, 15 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se agitó a temperatura de la sala durante 2 días. La mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno (50 mL) y agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (100:0 a 90:10 cloruro de metileno/metanol) para producir la base libre deseada (0.53 g, 32%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 3H), 6.71-6.68 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.86 (t, *J*= 4.8 Hz, 2H),

132

2.36 (s, 3H); ESI MS m/z 335 $[M + H]^+$.

[0168] Paso B: Un matraz de base redonda se cargó con 7-bromo-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepina (75 mg, 0.22 mmol) del Paso A anterior, bis(pinacolato)diboro (62 mg, 0.25 mmol) y acetato de potasio (66 mg, 0.67 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (16 mg, 0.02 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se rellenó con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 65 °C de un día para otro. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala. Se agregaron carbonato de cesio (219 mg, 0.67 mmol), 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (49 mg, 0.67 mmol), y agua (0.5 mL). La mezcla se rellenó con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 60 °C durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla se repartió en porciones entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (100:0 a 10:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la 1-(4-fluorofenil)-4-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepina deseada (71 mg, 79%) como un sólido gris.

[0169] Paso C: Un procedimiento similar al indicado en Paso I de Ejemplo 1 se usó para obtener la sal L-tartrato en 85% de rendimiento como un polvo verde-amarillo: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.39-8.34 (m, 2H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 5H), 4.45-4.41 (m, 4H), 4.01 (s, br, 2H), 3.44 (s, br, 2H), 2.91 (s, 3H); ESI MS m/z 403 $[M + H]^+$

Ejemplo 24 - Preparación de 1-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona, sal L-tartrato

[0170] Paso A: Una mezcla de 7-bromo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-

134

1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina (2.3 g, 9.53 mmol), 2-bromonaftaleno (3.95 g, 19.1 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-isopropil-1,1'-bifenilo (450 mg, 0.953 mmol) y carbonato de cesio (6.2 g, 19.1 mmol) en tolueno (100 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle acetato de paladio (II) (214 mg, 0.953 mmol). Luego de purgar con argón durante 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo de un día para otro. La mezcla se enfrió y se repartió en porciones entre agua (100 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol), seguida por re-cromatografía, (3:1 cloruro de metileno/acetato de etilo) para producir el compuesto deseado (850 mg, 25%) como una espuma color marrón: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.70-7.59 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.70-6.98 (m, 3H), 3.84 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.93 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ESI MS *m/z* 367, 369 [*M* + *H*]⁺.

[0171] Paso B: Una mezcla de la bromobenzodiacepina (76 mg, 0.207 mmol) del Paso A anterior, 2-hidroxipiridina (24 mg, 0.248 mmol), fosfato de potasio (87 mg, 0.414 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (7.0 mg, 0.0827 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle yoduro de cobre (I) (8.0 mg, 0.0413 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3x50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacepina deseada (9.0 mg, 12%) como un sólido blanco. A una solución de la benzodiacepina (9.0 mg, 0.024 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (3.6 mg, 0.024 mmol), y la solución resultante se liofilizó de un día para otro

135

para producir 1-(4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)piridin-2(1*H*)ona, sal L-tartrato (12.4 mg, 98%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.61-7.50 (m, 6H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.16 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.44 (s, 1.5H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.91 (s, 3H); ESI MS *m/z* 414 [M + CH₃OH + H]⁺.

Ejemplo 25 - Preparación de 7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0172] Una mezcla de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (100 mg, 0.272 mmol), 1-etilsulfonilpiperazina (63 mg, 0.354 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-isopropil-1,1'-bifenilo (13 mg, 0.0272 mmol) y carbonato de cesio (177 mg, 0.544 mmol) en tolueno (2 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregar acetato de paladio (II) (6.2 mg, 0.0272 mmol). Luego de purgar con argón durante 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó a reflujo de un día para otro. La mezcla se enfrió, se repartió en porciones con agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía preparatoria de capa fina eluyendo con 9:1 cloruro de metileno/metanol para producir un aceite viscoso (47 mg, 37%). A una solución de la benzodiacepina (47 mg, 0.101 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (15.2 mg, 0.101 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 7-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (60 mg, 94%, AUC HPLC >99%) como un sólido de color marrón claro: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.68-7.65 (m, 2H), 7.60 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*= 6.5 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.01 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H),

136

4.40 (s, 1H), 3.96 (bs, 2H), 3.46-3.42 (m, 6H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.11 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 465 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0173] Una mezcla de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (100 mg, 0.272 mmol), ácido 3-piridin-bórico (50 mg, 0.408 mmol), fosfato de potasio (116 mg, 0.544 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (4.6 mg, 0.0108 mmol) en *n*-butanol (1.5 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2.5 mg, 0.0027 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacepina deseada (8.0 mg, 8%) como un sólido blanco. A una solución de la benzodiacepina (8.0 mg, 0.022 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (3.4 mg, 0.022 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(piridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (11.2 mg, 99%, AUC HPLC 96.0%) como un sólido amarillo oscuro: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.17 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1.4H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.97 (s, 3H); ESI MS m/z 366 $[M+H]^+$.

137

Ejemplo 27 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-N-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-amina, sal L-tartrato

[0174] Una mezcla de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (100 mg, 0.272 mmol), 2-aminopirimidina (34 mg, 0.354 mmol), carbonato de cesio (222 mg, 0.681 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (12 mg, 0.0272 mmol) en DMF (2.0 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7.5 mg, 0.0081 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiazepina deseada (17 mg, 17%) como un sólido blanco. A una solución de la benzodiazepina (16.7 mg, 0.044 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (6.5 mg, 0.044 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-N-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-amina, sal L-tartrato (23.0 mg, 99%, AUC HPLC 97.4%) como un sólido amarillo oscuro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1.3H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (bs, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.91 (s, 3H); ESI MS *m/z* 382 [M + H]⁺.

Ejemplo 28 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina, sal L-tartrato

[0175] Una mezcla de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (76 mg, 0.207 mmol) y 2-tributilstanilpirazina (92 mg, 0.248 mmol) en tolueno (2.0 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (12 mg, 0.010 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacepina deseada (9.0 mg, 10%) como un sólido blanco. A una solución de la benzodiacepina (9.0 mg, 0.024 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (3.6 mg, 0.024 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (12.4 mg, 97%, AUC HPLC 97.3%) como un sólido amarillo oscuro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2.4H), 4.19 (bs, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.99 (s, 3H); ESI MS *m/z* 367 [M + H]⁺.

Ejemplo 29 - Preparación de 4-metil-7-(4-(metanosulfonil)fenil)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0176] Una mezcla de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (110 mg, 0.299 mmol), ácido 4-(metanosulfonil)fenilbórico (90 mg, 0.449 mmol), bromuro de potasio (107 mg, 0.898 mmol) e hidróxido de potasio (50 mg, 0.898 mmol) en tolueno (2.0 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle

131

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0.015 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3x50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida eluyendo con cloruro de metileno/metanol (9:1) para producir la benzodiacepina deseada (23.0 mg, 17%) como un aceite viscoso. A una solución de la benzodiacepina (23.0 mg, 0.05 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (8.0 mg, 0.05 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-7-(4-(metanosulfonyl)fenil)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (30.0 mg, 97%, AUC HPLC 97.2%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 1.5H), 4.39 (s, 2H), 3.44 (bs, 2H), 3.16 (bs, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); ESI MS *m/z* 443 [M + H]⁺.

Ejemplo 30 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0177] Una mezcla de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (100 mg, 0.272 mmol), pirazol (37 mg, 0.544 mmol), L-prolina (13 mg, 0.109 mmol) y carbonato de potasio (113 mg, 0.816 mmol) en DMSO (1.5 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.015 mmol). Luego de purgar con argón durante 10 minutos, la reacción en el tubo sellado se calentó a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se

140

secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacepina deseada (22.8 mg, 24%) como un aceite viscoso. A una solución de la benzodiacepina (22.8 mg, 0.06 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (8.0 mg, 0.06 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(1*H*-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (32.0 mg, 97%, AUC HPLC %) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.93 (s, 3H); ESI MS *m/z* 355 [M + H]⁺.

Ejemplo 31 - Preparación de 4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato – éster boronato
Acoplamiento de Haluros de Heteroarilo

[0178] Paso A: Una solución de 7-bromo-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (100 mg, 0.272 mmol), bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0.299 mmol) y acetato de potasio (80 mg, 0.817 mmol) en DMSO (2 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (23 mg, 0.0272 mmol). Después de 10 minutos de purgar con argón, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C bajo argón. La mezcla se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para producir un aceite color púrpura usado directamente en la siguiente reacción sin purificación.

144

[0179] Paso B: A una solución del éster de boronato del Paso A anterior en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) se agregaron carbonato de cesio (266 mg, 0.817 mmol), 3-metil-6-cloropiridazina (39 mg, 0.299 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (23 mg, 0.0272 mmol) y agua (0.5 mL). La reacción se calentó entonces durante 2 horas y luego se repartió en porciones entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía rápida (9:1 cloruro de metileno/metanol) para producir la benzodiacepina deseada (19 mg, 25%) como un sólido amarillo. A una solución de la benzodiacepina (19 mg, 0.1 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (7.6 mg, 0.1 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato (26.5 mg, 99%, AUC HPLC 96.6%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 1.5H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (bs, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); ESI MS *m/z* 381 [M + H]⁺.

Ejemplo 32 - Preparación de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0180] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 31, 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[e][1,4]diacepina (92 mg, 0.222 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (53 mg, 0.266 mmol), carbonato de cesio (216 mg, 0.666 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (18 mg, 0.0222 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (22.8 mg, 25%)

142

como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacepina (22.8 mg, 0.06 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (8.7 mg, 0.06 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]diacepina, sal L-tartrato (30.0 mg, 94%, AUC HPLC 96.2%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.14 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 1.2H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (bs, 2H), 3.41 (bs, 2H), 2.88 (s, 3H); ESI MS *m/z* 406 [M + H]⁺.

Ejemplo 33 - Preparación de 7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0181] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 31, 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina (92 mg, 0.222 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (53 mg, 0.266 mmol), carbonato de cesio (216 mg, 0.666 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (18 mg, 0.0222 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (28.6 mg, 32%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacepina (28.6 mg, 0.07 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (10.9 mg, 0.07 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-4-metil-1-(naftalen-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]diacepina, sal L-tartrato (38.0 mg, 96%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.42-7.39 (s, 1H), 7.36 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.15 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1.6H), 4.39 (s, 2H),

143

4.15 (bs, 2H), 3.45 (bs, 2H), 2.92 (s, 3H); ESI MS m/z 406 $[M + H]^+$.

Ejemplo 34 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0182] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 31, 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (92 mg, 0.22 mmol), 5-bromopirimidina (42 mg, 0.266 mmol), carbonato de cesio (216 mg, 0.66 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (18 mg, 0.022 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (29.5 mg, 36%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacepina (29.5 mg, 0.08 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (12.5 mg, 0.08 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e]diacepina, sal L-tartrato (38.0 mg, 96%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1.3H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.44 (bs, 2H), 2.91 (s, 3H); ESI MS m/z 367 $[M + H]^+$.

Ejemplo 35 - Preparación de 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0183] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 31, 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (92 mg, 0.22 mmol), 2-bromopirimidina (42 mg, 0.266 mmol), carbonato de cesio (216 mg, 0.66 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)

144

diclorometano (18 mg, 0.022 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (26.0 mg, 32%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacetina (26.0 mg, 0.07 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (11.0 mg, 0.07 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]diacetina, sal L-tartrato (36.9 mg, 99%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.85 (d, *J*= 4.5 Hz, 2H), 8.60 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J*= 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.36 (t, *J*= 5.0 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.24 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*= 9.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.16 (bs, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.95 (s, 3H).

Ejemplo 36 - Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacetina, sal L-tartrato

[0184] Paso A: Una solución de 7-bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacetina (694 mg, 1.97 mmol), bis(pinacolato)diboro (551 mg, 2.17 mmol) y acetato de potasio (580 mg, 5.92 mmol) en DMSO (10 mL) se purgó con argón durante 10 minutos antes de agregarle aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (160 mg, 0.197 mmol). Luego de 10 minutos de purgar con argón, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo argón. La mezcla se repartió en porciones con agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir un aceite color púrpura usado directamente en la siguiente reacción sin purificación.

[0185] Paso B: A una solución del éster de boronato (100 mg, 0.251 mmol) del Paso A anterior se agregaron carbonato de cesio (245 mg, 0.752

145

mmol), 2-cloropirazina (34 mg, 0.301 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL). La reacción se calentó entonces durante 2 horas, se repartió en porciones con agua (50 mL) y acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó dos veces por cromatografía preparatoria de capa fina eluyendo con cloruro de metileno/metanol (10:1) para producir la benzodiacetina deseada (14.0 mg, 16%) como un sólido amarillo. A una solución de la benzodiacetina (14.0 mg, 0.040 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (7.0 mg, 0.040 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4] diacetina, sal L-tartrato (19.3 mg, 95%, AUC HPLC 98%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.68 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 1.4H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.87 (s, 3H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 37 - Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4] diacetina, sal L-tartrato

[0186] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacetina (100 mg, 0.251 mmol), 4-(metanosulfonil)bromobenceno (76 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (11.2 mg, 11%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacetina (11.2 mg,

146

0.026 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (4.1 mg, 0.026 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina, sal L-tartrato (15.0 mg, 98%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.04 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96 (bs, 2H), 3.44 (bs, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.84 (s, 3H); ESI MS *m/z* 427 [M + H]⁺.

Ejemplo 38 - Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0187] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina (100 mg, 0.251 mmol), 5-bromopirimidina (47 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (21.0 mg, 24%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacepina (21.0 mg, 0.06 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (9.0 mg, 0.06 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-metil-1-(naftalen-2-il)-7-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]diacepina, sal L-tartrato (26.9 mg, 99%, AUC HPLC >99%) como un sólido de color marrón claro: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J*= 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 1.7H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (bs, 2H), 3.40-4.36 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 39 - Preparación de 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0188] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (100 mg, 0.251 mmol), 2-bromopirimidina (47 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (12.1 mg, 14%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacepina (12.1 mg, 0.034 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (5.2 mg, 0.034 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e]diacepina, sal L-tartrato (17.0 mg, 98%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.85 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 1.2H), 4.31 (s, 2H), 3.92 (bs, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.82 (s, 3H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]⁺.

Ejemplo 40 - Preparación de 4-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-il)benzamida, sal L-tartrato

[0189] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina (100 mg, 0.251 mmol), 4-bromobenzamida (60 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (10.0 mg, 10%) como un aceite

148

incoloro. A una solución de la benzodiazepina (10.0 mg, 0.025 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (4.0 mg, 0.025 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 4-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-7-il)benzamida, sal L-tartrato (13.6 mg, 97%, AUC HPLC >99%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.97 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.28 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 1.3H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (bs, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.86 (s, 3H); ESI MS *m/z* 392 [M + H]⁺.

Ejemplo 41 - Preparación de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina, sal L-tartrato

[0190] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina (100 mg, 0.251 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (60 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (10.1 mg, 10%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiazepina (10.1 mg, 0.026 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (4.0 mg, 0.026 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina, sal L-tartrato (13.8 mg, 98%, AUC HPLC 96.9%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, *J*= 9.3 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.79 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 1.5H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (bs, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.87 (s, 3H); ESI MS *m/z* 390 [M + H]⁺.

149

Ejemplo 42 - Preparación de 7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina, sal L-tartrato

[0191] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina (100 mg, 0.251 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (60 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5 mL) proporcionaron el producto deseado (10.0 mg, 10%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiacepina (10.0 mg, 0.026 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (10.9 mg, 0.026 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 7-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)-1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina, sal L-tartrato (13.2 mg, 94%, AUC HPLC 94.7%) como un sólido de color marrón: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.77 (d, *J*= 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 1.7H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (bs, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.90 (s, 3H); ESI MS *m/z* 390 [M + H]⁺.

Ejemplo 43 - Preparación de 6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*] [1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amine, sal L-tartrato

[0192] Siguiendo un procedimiento similar al indicado en Ejemplo 36, 1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diacepina (100 mg, 0.251 mmol), 3-amino-6-cloropiridazina (40 mg, 0.301 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0.752 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano (20 mg, 0.0251 mmol) en DMF (2.0 mL) y agua (0.5

mL) proporcionaron el producto deseado (6.0 mg, 7%) como un aceite incoloro. A una solución de la benzodiazepina (6.0 mg, 0.016 mmol) en metanol (1 mL) y agua (3 mL) se agregó ácido L-tartárico (2.0 mg, 0.016 mmol) y la solución resultante se liofilizó de un día para otro para producir 6-(1-(4-clorofenil)-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-7-il)piridazin-3-amina, sal L-tartrato (7.2 mg, 90%, AUC HPLC 97.0%) como un sólido amarillo: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*= 9.3 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*= 6.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1.5H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (bs, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.89 (s, 3H); ESI MS *m/z* 366 [M + H]⁺.

Ejemplo 44 – Análisis de Unión Primaria

Preparación de Membranas

[0193] Células HEK-293 recombinantes que expresan una cualquiera de las proteínas hSERT, hDAT, o hNET se recolectaron de matraces T-175 en la siguiente forma. Se retiró el medio de los matraces y las células se enjuagaron con HBSS sin Ca y sin Mg. En seguida, las células se incubaron durante 5-10 minutos en 10 mM Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM EDTA antes de desprender las células con una combinación de pipeteado y raspado, según fuera necesario. La suspensión de células se recogió en botellas de centrifugación y se homogeneizó durante 30 segundos con un homogenizador Polytron. La suspensión se centrifugó durante 30 minutos a 32.000 x g, 4°C. Se decantó el sobrenadante y el sedimento celular ("*pellet*") se resuspendió y se homogeneizó en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA durante 10 segundos. En seguida la suspensión se centrifugó una vez más durante 30 minutos a 32.000 x g, 4°C. Se decantó el sobrenadante y el sedimento celular se resuspendió en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA y se homogeneizó brevemente. Se llevó a cabo un análisis Bradford (Bio-rad) y se diluyó la preparación de la

151

membrana a 2 mg/ml con 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA. Se prepararon alícuotas, y luego se congelaron y se almacenaron a -80°C.

Análisis de Unión de Radioligando SERT

[0194] Los compuestos se disolvieron en 100% DMSO con una concentración de 100 veces la concentración de análisis máxima deseada, se diluyeron en serie 1:3 en 100% DMSO, y 0.4 µl/pocillo de cada solución se dispensó sobre una placa de 384 pocillos, de base redonda, de polipropileno Nunc. 100% de inhibición se define con 0.4 µl/pocillo de 1 mM de fluoxetina disuelta en DMSO. 20 µl/pocillo de una preparación de membrana 2x (15 µg/ml en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5mM KCl) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (520 pM [¹²⁵I]RTI-55 in 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5mM KCl) se agregaron a cada pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura de la sala. Los contenidos de la placa de análisis se transfirieron luego a una placa de filtro GF/B Millipore Multiscreen_{HTS}, la cual se había pretratado con 0.5% PEI durante un mínimo de una hora. La placa se filtró en vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5mM KCl enfriado a 4°C. Se concluyeron la filtración y el lavado en menos de 90 segundos. Las placas se secaron con aire de un día para otro, se agregaron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y se hizo el conteo de las placas en un Trilux.

Análisis de Unión de Radioligando DA T

[0195] Los compuestos se disolvieron en 100% DMSO con una concentración de 100 veces la concentración de análisis máxima deseada, se diluyeron en serie 1:3 en 100% DMSO, y 0.4 µl/pocillo de cada solución se dispensaron sobre una placa de 384 pocillos, de base redonda, de polipropileno Nunc. 100% de inhibición se define con 0.4 µl/pocillo de 1 mM GBR-12935 disuelto en DMSO. 20 µl/pocillo de una preparación de

182

membrana 2x (12.5 µg/ml en 30 mM de solución amortiguadora de fosfato de sodio, pH 7.9 a 4°C) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (250 pM [¹²⁵I]RTI-55 en 30 mM de solución amortiguadora de fosfato de sodio, pH 7.9 a 4°C) se agregaron al pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura de la sala. Los contenidos de la placa de análisis se transfirieron luego a una placa de filtro GF/B Millipore Multiscreen_{HTS}, la cual se había pretratado con 0.5% PEI durante un mínimo de una hora. La placa se filtró en vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl enfriado a 4°C. Se concluyeron la filtración y el lavado en menos de 90 segundos. Las placas se secaron con aire de un día para otro, se agregaron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y se hizo el conteo de las placas en un Trilux.

Análisis de Unión de Radioligando NET

[0196] Los compuestos se disolvieron en 100% DMSO con una concentración de 100 veces la concentración de análisis máxima deseada, se diluyeron en serie 1:3 en 100% DMSO, y 1.0 µl/pocillo de cada solución se dispensaron sobre una placa de 384 pocillos, de base redonda, de polipropileno Nunc. 100% de inhibición se define con 1.0 µl/pocillo de 10 mM desipramina disuelta en DMSO. 50 µl/pocillo de una preparación de membrana 2x (0.4 mg/ml en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5mM KCl) y 50 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (4 nM [³H]nisoxetina en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) se agregaron al pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura de la sala. Los contenidos de la placa de análisis se transfirieron luego a una placa de filtro GF/B Millipore Multiscreen_{HTS}, la cual se había pretratado con 0.5% PEI durante un mínimo de una hora. La placa se filtró en vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl enfriado a 4°C. Se concluyeron la filtración y el lavado en menos de 90 segundos. Las placas se secaron con aire de un día para otro, se agregaron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y se hizo

157

el conteo de las placas en un Trilux.

Análisis de los Datos

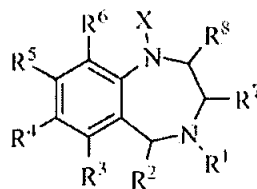
[0197] Los datos aproximados se normalizaron a una inhibición porcentual usando pocillos de control que definen 0% (DMSO únicamente) y 100% (inhibidor selectivo) que se corrieron en cada placa. Cada placa se corre en triplicado, y la curva de respuesta de la concentración así generada se ajusta usando la ecuación de respuesta a la dosis de cuatro parámetros, $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ con el fin de determinar el valor IC_{50} para cada compuesto. La concentración de radioligando seleccionado para cada análisis corresponde a la concentración K_d determinada mediante análisis de unión de saturación para cada análisis.

[0198] Aunque la invención se ha descrito en detalle, para fines de ilustración, se entiende que tal detalle es para esos fines y que pueden introducirse variaciones por las personas expertas en el arte sin apartarse del espíritu y el ámbito de invención, la cual se define por las siguientes reivindicaciones.

154

LO QUE SE REIVINDICA:

1. Un compuesto de las fórmulas I(A-D) que tiene la siguiente estructura:

**I(A-D)**

donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo conformado por fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos aromáticos o no aromáticos, de 5 ó 6 miembros, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹; o X es un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo conformado por indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4*H*-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo,

115

imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3H)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; o R² es gem-dimetilo;

R³, R⁵, y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, S(O)_nR¹⁴, -CN, -C(O)R¹⁵, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; o R³, R⁵, y R⁶ son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y

156

azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R⁹;

R⁴ es H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹⁴, -CN, -C(O)R¹⁵, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰; o

R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-il, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 4

15X

veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 , u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ;

siempre que para compuestos de fórmula IA, X es fenilo sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

siempre que para compuestos de fórmula IB, X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido; siempre que para compuestos de fórmula IC, X es arilo monocíclico o bicíclico sustituido o heteroarilo monocíclico o bicíclico y R^4 es H, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-CN$, halógeno o C_1 - C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1 - C_6 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; y siempre que para compuestos de fórmula ID, X es heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^{10} ; o

R^2 , R^7 , y R^8 son gem-dimetilo, con la condición que sólo uno de R^7 y R^8 es gem-dimetilo;

R^9 se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo,

158

en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por-CN, halógeno, C₁-C₃ alquilo, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹⁴, C(O)R¹⁵, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹;

R¹¹ se selecciona del grupo conformado por H, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y -C(O)R¹⁵, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R¹⁰; o

R¹¹ se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, otros heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹;

R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por H, -C(O)R¹⁵, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R¹⁰; R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo conformado por fenilo, bencilo, y otros heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno de fenilo, bencilo, y heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en

159

R^9 ; R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1 - C_3 alquilo, $-S(O)_nR^{14}$, y $-C(O)R^{15}$, con la condición que sólo uno de R^{12} y R^{13} es un anillo bicíclico puenteado;

R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado seleccionado del grupo conformado por piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, [1,2]oxazinano, isoxazolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina, y otros heterociclos monocíclicos o bicíclicos fusionados, que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por halógeno, ciano, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1 - C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ; R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo seleccionado del grupo conformado por piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepán, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, donde el heterociclo se sustituye opcionalmente en un carbono del anillo de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por halógeno, ciano, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1 - C_4 alquilo, o en el átomo de nitrógeno adicional de 1 a 3 veces con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo

160

conformado por $S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R^{10} ;

R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se enlazan, para formar un heterociclo seleccionado del grupo conformado por piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepán, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, donde el heterociclo se sustituye opcionalmente en el átomo de nitrógeno adicional con un radical seleccionado independientemente, en cada ocurrencia del mismo, del grupo conformado por fenilo, bencilo, y heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde cada uno de los fenilo, bencilo, y heterociclo de 5 ó 6 miembros se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en R^9 ; o

cuando R^4 es $-NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$, uno cualquiera de R^{12} o R^{13} es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{15}$, y $-S(O)_nR^{14}$, o uno cualquiera de R^{12} o R^{13} es un C_1-C_3 alquilo sustituido con un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo bicíclico puenteado se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con radicales seleccionados del grupo conformado por C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{15}$, y $-S(O)_nR^{14}$;

R^{14} se selecciona del grupo conformado por H, $-NR^{12}R^{13}$, C_1-C_4 alquilo, C_3-

161

C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R¹⁰; o

R¹⁴ se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹;

R¹⁵ se selecciona del grupo conformado por H, -OR¹¹, -NR¹²R¹³, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define más arriba, en R¹⁰; o

R¹⁵ se selecciona del grupo conformado por fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados, que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define más arriba, en R⁹;

n es 0, 1 ó 2;

con las siguientes condiciones, que (1) cuando R¹ es H o bencilo, X no puede ser fenilo; y (2) cuando R¹ es *n*-propilo, X no puede ser fenilo o 3-(trifluorometil)fenilo;

o un óxido de, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

162

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es fenilo sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es arilo monocíclico o bicíclico o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido y R^4 es H, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-CN$, halógeno, o C_1-C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es fenilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R^9 ;

R^1 es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R^2 es H, metilo, o gem-dimetilo;

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^6 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1-C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo

163

se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} ; y

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-

164

1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-il, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R⁹.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo conformado por piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁵ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁶ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁷ es H, gem-dimetilo, o C₁-C₄ alquilo, donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R¹⁰; y

168

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-

166

dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R⁹.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es un carbociclo o heterociclo [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo conformado por indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4*H*-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-il, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

167

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^6 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} ; y

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{14}$, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, donde cada uno de los C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo,

168

benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo, quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-il, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R⁹.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R⁹;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

R⁴ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometil, o trifluorometoxi;

R^3 , R^5 , y R^6 son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo conformado por oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como se define en R^9 , con la condición que sólo uno de R^3 , R^5 , y R^6 es un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros o un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionado;

R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} ; y

R^8 es H, gem-dimetilo, o C_1 - C_4 alquilo, donde cada uno de los C_1 - C_4 alquilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales como se define en R^{10} .

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde: X es fenilo, piridinilo, naftilo, benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, o 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente del grupo conformado por fluoro, cloro, bromo, metoxi, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, carbamoilo, carbamoilo C_1 - C_3 alquilo-sustituido, trifluorometoxi, acetamido, metanosulfonilo, y C_1 - C_3 alquilo sustituido; R^1 es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R^2 es H;

R^3 es H o fluoro;

R^4 es H, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, acetilo,

(70)

morfolino, piperazinilo, 4-acetilpiperazin-1-il, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 2-oxooxazolidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-(metanosulfonil)fenilo, 3-(metanosulfonil)fenilo, 4-(metanosulfonil)fenilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometoxi)piridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-2-ilamino, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2*H*)-ilo, 6-oxopiridazin-1(6*H*)-ilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, o [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo;

R⁵ es H o fluoro;

R⁶ es H o fluoro;

R⁷ es H; y

R⁸ es H.

17. Una composición farmacéutica que contiene una sustancia portadora farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

18. Un método de tratar un trastorno que se crea o es dependiente de la disponibilidad disminuida de norepinefrina, dopamina, o serotonina, incluyendo el citado método:

Administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

A1

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que incluye además:

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el antagonista de receptor de serotonina 1A es WAY 100135 o espiperona.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que incluye además:

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista selectivo de receptor de neurocinina-1 receptor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que incluye además:

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el precursor de norepinefrina es L-tirosina o L-fenilalanina.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno se selecciona del grupo conformado por: dolor en la parte baja de la espalda, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada (GAD - *generalized anxiety disorder*), trastorno por pánico, trastorno bipolar, o depresión maníaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD - *obsessive compulsive disorder*),

172

trastorno por estrés pos-traumático (PTSD - *posttraumatic stress disorder*), trastorno agudo por estrés, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico premenstrual (PMDD - *pre-menstrual dysphoric disorder*), trastorno de ansiedad social (SAD - *social anxiety disorder*), trastorno depresivo mayor (MDD - *major depressive disorder*), depresión posnatal, distimia, depresión asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos alimentarios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de atracones compulsivos, analgesia, trastornos de drogadicción, dependencias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol y a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de la fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos, ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos de tics, síndrome de las piernas inquietas (RLS - *restless leg syndrome*), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastorno alimentario relacionado con el sueño (SRED - *sleep related eating disorder*), síndrome de la ingesta nocturna (NES - *night eating syndrome*), incontinencia urinaria por estrés (SUI - *stress urinary incontinence*), migraña, dolor neuropático, especialmente neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia (FS - *fibromyalgia syndrome*), síndrome de fatiga crónica (CFS - *chronic fatigue syndrome*), disfunción sexual, especialmente eyaculación precoz e impotencia masculina, y trastornos termorregulatorios.

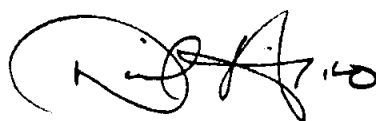
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

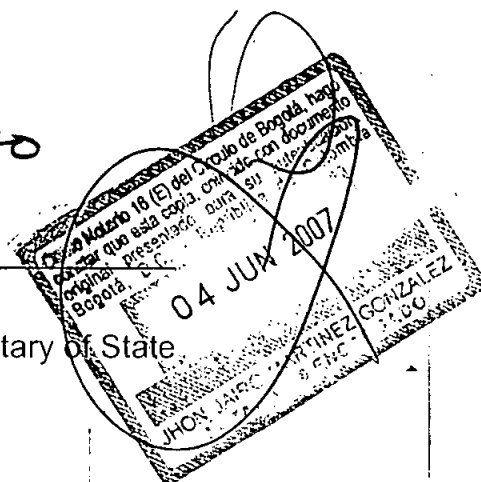
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Thomas G. Clingan**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

Certified

5. At Albany, New York
6. the 23rd day of February 2007
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. A-132526A
9. Seal/Stamp
10. Signature



Daniel E Shapiro
Special Deputy Secretary of State



Briganti & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **AMR TECHNOLOGY, INC.**

domiciliado(s) en 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas: administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia: o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) **AMR TECHNOLOGY, INC.**

domiciled in 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, United States of America

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, settle and compromise on my (our) behalf and for substitution, this power in whole or in part and to revoke substitution at the same time. I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

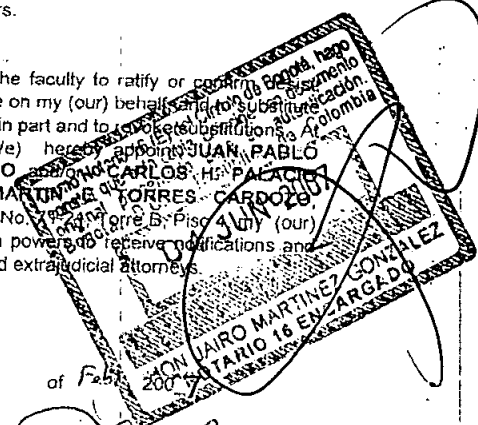
Granted and signed in

this 22nd day of Feb. 200_

Signature

Name
Title

Thomas E. D'Ambra, Ph.D.
Chief Executive Officer



STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

certify that VIRGINIA M. RICHMOND whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation

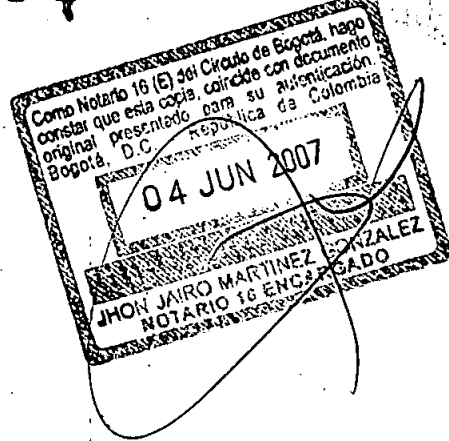
a NOTARY in and for said ALBANY Co, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I am well acquainted with the handwriting of said officer and verily believe that the signature to said jurat or certificate of proof or acknowledgment is genuine. That impression of seal of such officer is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 23rd day of FEBRUARY, 2007

the

Thomas G. Clingan

Clerk



176

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

ce

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que: el (ella) es

de **AMR TECHNOLOGY, INC.**

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

On this 22nd day of February of 2007 personally appeared before me

Thomas E. D'Ambra, Ph.D.
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Chief Executive Officer

of **AMR TECHNOLOGY, INC.**

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of New York
under date of February, 22, 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

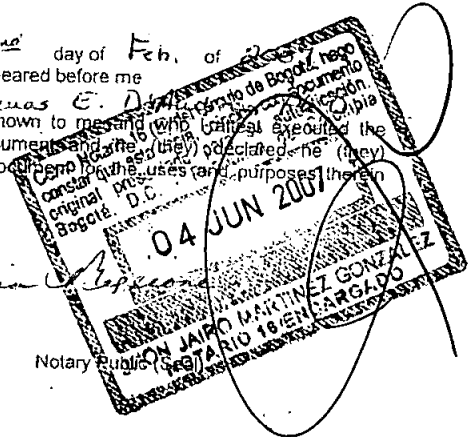
a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

On this 22nd day of Feb. of 2007 personally appeared before me
Thomas E. D'Ambra
who is(are) known to me and who has(they) executed the foregoing document and the (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Virginia M. Riggione

Notary Public



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notary Public, State of New York
No. 01R16138568
Qualified in Albany County
Commission expires: 12-19-2007

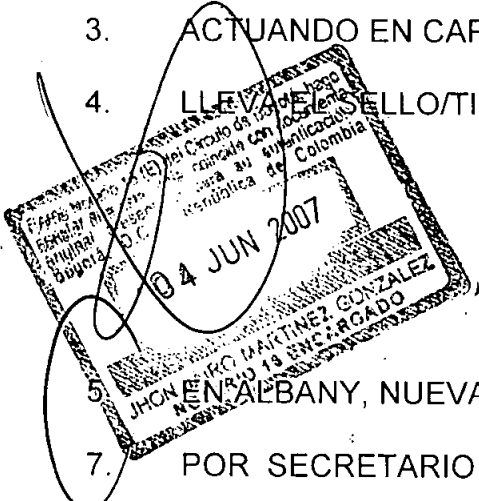
177

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Poder otorgado por **AMR Technology, Inc.**, con domicilio en 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Julio de 1961)

- 1. PAÍS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
ESTE DOCUMENTO PÚBLICO
- 2. HA SIDO FIRMADO POR **THOMAS G. CLINGAN**
- 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE **FUNCIONARIO DEL CONDADO**
- 4. **SELLO/TIMBRE DE CONDADO DE ALBANY**
- 5. **ALBANY, NUEVA YORK**
- 6. EL 23 DE FEBRERO DE 2007
- 7. POR SECRETARIO DE ESTADO ENCARGADO ESPECIAL, ESTADO DE NUEVA YORK
- 8. NO. A-132526A
- 9. SELLO/TIMBRE
- 10. FIRMA



CERTIFICADO

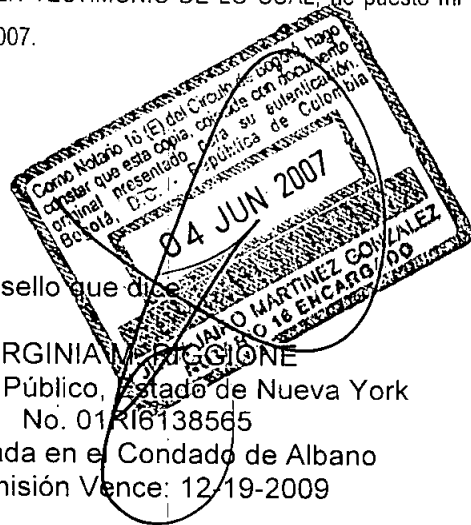
(FIRMA)
Daniel E. Shapiro
Secretario de Estado Encargado Especial

178

ESTADO DE NUEVA YORK)
Condado de Albany, Oficina del Funcionario)

Yo, THOMAS G. CLINGAN, Funcionario de dicho Condado, y también Funcionario de las Cortes Suprema y del Condado, siendo Cortes de Certificación con un sello por ley, por la presente certifico que Virginia M. Riggione cuyo nombre está suscrito en el certificado de prueba o reconocimiento del instrumento anexo y en adelante escrito, o cuyo nombre está suscrito en la declaración juramentada anexa, quien en tal momento de tomar tal prueba o reconocimiento, o de administrar tal juramento o afirmación era un Notario en y para dicho Condado de Albany, residente en el mismo, debidamente comisionada y jurada, y autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el reconocimiento y las pruebas de escritura o transferencias de tierras, propiedades o herencias y para administrar juramentos o afirmaciones en dicho condado. Y además, que tengo buen conocimiento de la caligrafía de dicho funcionario y creo que la firma en tal declaración juramentada o certificado de prueba o reconocimiento es genuina. La ley no requiere que tal impresión del sello de tal funcionario se presente en mi oficina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y fijado el sello de tales cortes y condado, el 23 de Febrero 2007.



Hay un sello que dice
VIRGINIA M. RIGGIONE
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01 RI6138565
Calificada en el Condado de Albano
Comisión Vence: 12-19-2009

(firma)
Thomas E. D'Ambra
Funcionario

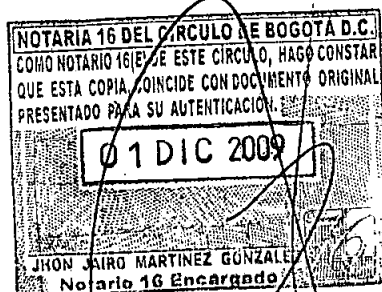
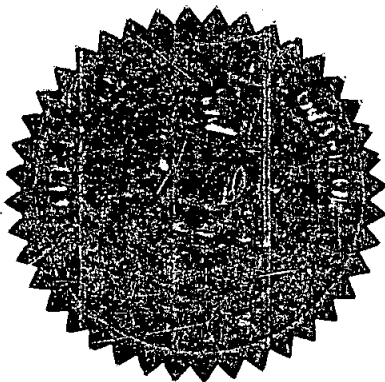
179
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE





180

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

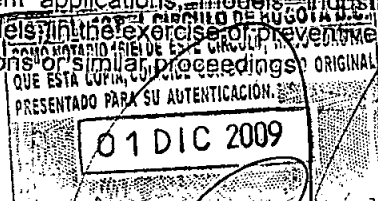
I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado, en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.



A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de de 200_

this 17th day Jan of 2006

Firma

Signature *Suzanne E. Babajko*

Nombre
Cargo

Name
Title
Suzanne E. Babajko
Senior Patent Counsel

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

de

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante está
autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que
el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
representación de la expresada compañía, es el sello oficial
de ella; y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del objeto social de la
sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of
under date of

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL



Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me

Suzanne E. Babajko

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 26, 2008

EGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

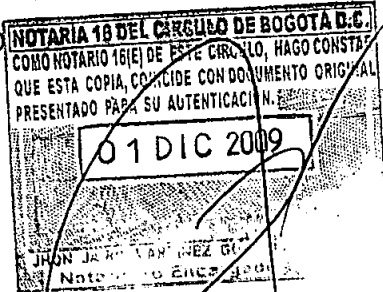
TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en **Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.**

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

- 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- 2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
- 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
- 4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO



- 5. EN TRENTON, NEW JERSEY
- 6. EL 13 DE ENERO DE 2006
- 7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
- 8. NO. A248886
- 9. SELLO/TIMBRE:
- 10. FIRMA

(Firma)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

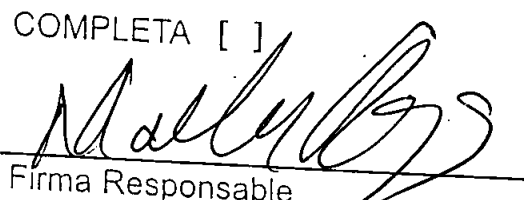
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139244- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 17:16:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

era 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
AMR TECHNOLOGY INC
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	9 139244
	Solicitud internacional	PCT/US2008/063039
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14390

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

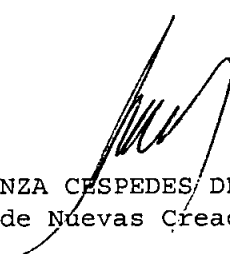
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 139244


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 8.1 DIC. 2003

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia